



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105492439 B

(45)授权公告日 2019.11.22

(21)申请号 201480045605.0

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(22)申请日 2014.06.20

代理人 安佩东 黄革生

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105492439 A

(51)Int.Cl.

C07D 413/14(2006.01)

(43)申请公布日 2016.04.13

A61K 31/395(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/422(2006.01)

61/837,830 2013.06.21 US

A61K 31/427(2006.01)

61/911,668 2013.12.04 US

A61K 31/437(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4439(2006.01)

2016.02.17

A61K 31/444(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/454(2006.01)

PCT/IB2014/002238 2014.06.20

(续)

(87)PCT国际申请的公布数据

(56)对比文件

W02015/004533 EN 2015.01.15

WO 2004078733 A1, 2004.09.16,

(73)专利权人 齐尼思表观遗传学有限公司

WO 02076976 A2, 2002.10.03,

地址 加拿大阿尔伯塔省

WO 2012174487 A2, 2012.12.20,

(72)发明人 S·刘 J·F·奎因 B·C·杜菲

CN 1263757 C, 2006.07.12,

R·王 M·X·江 G·S·马丁

CN 101983198 A, 2011.03.02,

审查员 张建宏

(续)

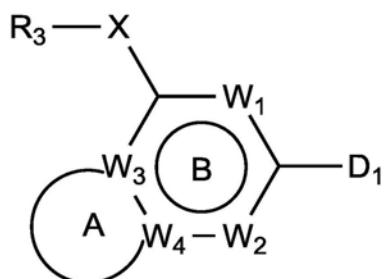
权利要求书12页 说明书194页

(54)发明名称

作为溴结构域抑制剂的取代的双环化合物

(57)摘要

本发明涉及取代的双环化合物、包含此类化合物的药物组合物和所述化合物和组合物在治疗中的用途，所述取代的双环化合物可用于通过结合于溴结构域而抑制BET蛋白功能。



CN 105492439 B

式 I

[转续页]

[接上页]

(72)发明人 H·赵 M·埃利斯 G·S·瓦格纳
P·R·扬

A61K 31/517(2006.01)

A61K 31/538(2006.01)

(51)Int.Cl.

C07D 405/14(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

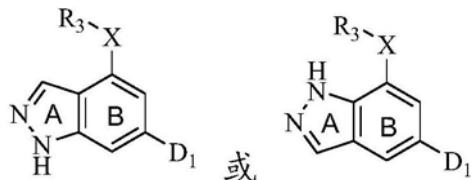
C07D 413/04(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

1. 下式的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，



其中：

A-B双环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氘、-NH₂、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆硫代烷基和C₁₋₆烷氧基；

D₁为异噁唑或吡唑，其任选地被一个或多个独立地选自氘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基、氨基、卤素、酰胺、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、-C(0)C₁₋₄烷基、-S(0)-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄硫代烷基、羧基、-C(0)OMe、-C(0)OEt和-C(0)OBu的基团取代，其中所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氨基、酰胺、-C(0)C₁₋₄烷基、-S(0)-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄硫代烷基、-C(0)OMe、-C(0)OEt和-C(0)OBu可任选地被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化和=S的基团取代；

X任选地存在，且如果存在的话，选自-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-NHSO₂-和-CR_xR_yNH-，或者，X是-NH₂且R₃不存在；

R_x和R_y各自独立地选自氢、C₁₋₅烷基、卤素、-OH、-CF₃、氘、氨基和C₁₋₅烷氧基；

R₃选自异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基，所述基团任选地被一个或多个独立地选自氘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基、氨基、卤素、酰胺、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、-C(0)C₁₋₄烷基、-S(0)-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄硫代烷基、羧基、-C(0)OMe、-C(0)OEt和-C(0)OBu的基团取代；其中所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氨基、酰胺、-C(0)C₁₋₄烷基、-S(0)-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄硫代烷基、-C(0)OMe、-C(0)OEt和-C(0)OBu可任选地被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化和=S的基团取代，

其中所述各酰胺选自-NHC(0)Me、-NHC(0)Et、-C(0)NHMe、-C(0)NH₂、-C(0)NEt₂、-C(0)N-iPr和-C(0)N(环戊基)。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中D₁为且X不存在。

3. 化合物，选自：

4,4'-(1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苄腈；

4,4'-(噁唑啉-2,4-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

N-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)噁唑啉-4-胺；

4,4'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

4,4'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

3,5-二甲基-4-(4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,4’-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮；
 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6,7-二甲氨基-N-苯基喹唑啉-4-胺；
 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
 3,5-二甲基-4-(6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异噁唑；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
 3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,4’-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(4-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,4’-(1H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 3,5-二甲基-4-(4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 1-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺；
 3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
 N-苄基-4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 4,4’-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯甲酰胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 N-(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基异噁唑-3-胺；
 4,4’-(2-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

4,4'- (2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 4-(4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-7-(3-甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 4,4'-(1-甲基-1H-吲唑-5,7-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
 4,4'-(2-甲基-2H-吲唑-5,7-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 吡啶-2(1H)-酮；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 异烟腈；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 N-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 苯基) 乙酰胺；
 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
 4-(4-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-N,3-二甲基异噁唑-5-甲酰胺；
 5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-甲基吡啶-2-胺；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(甲磺酰基) 苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基) 异噁唑；
 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 苄腈；
 4-(4-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酸；
 4,4'-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基) 苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(2-乙氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啶-2-胺；
 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-氟苄腈；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,4'-(1H-𫫇唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(邻甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4,4'-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-氟苄腈；
 4,4'-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4,6-二甲基嘧啶-2-胺；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
 5,7-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基苯并[d]噁唑；
 N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲氧基苯磺酰胺；
 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(异喹啉-8-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-8-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(5-甲基噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异

噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

4-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

3,5-二甲基-4-(7-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；

4-(7-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑；

1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)哌啶-2-酮；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；

4-(4-(苯并[d]噁唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4-(4-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；

3,5-二甲基-4-(7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；

4-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4-(4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4-(4-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4,6-双(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；

2-甲基-4,6-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑；

4-(4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯并[d]噁唑；

4-(4-(苯并[d]异噁唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

4,4'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3-甲基异噁唑)；

4,4'-(3-甲基-1H-吲哚-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

2-甲基-4,6-双(4-甲基噁吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

4-(4-(2-氯苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4-(4-(苯并[b]噁吩-2-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环丁烷-2-酮；

3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；
 2-((4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)乙醇；
 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
 4-(4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 (E)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,4'--(喹喔啉-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 4,6-二(呋喃-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 2-甲基-4,6-二(1H-吡咯-3-基)-1H-苯并[d]咪唑；
 N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯甲酰胺；
 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
 4,6-双(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；
 5,5'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(2,4-二甲基噻唑)；
 4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 4-(4-((4-甲氧基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯睛；
 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吗啉；
 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酰胺；
 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酸；
 4,4'-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-甲基吗啉；

4-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑；

4,4'-(3-甲基-1H-吲唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；

3,5-二甲基-4-(2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；

4,4'-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；

3,5-二甲基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；

3,5-二甲基-4-(2-(甲磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；

4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；

3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-

基)异噁唑;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺;

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺;

3-(2-(4-氨基哌啶-1-基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈;

3-(2-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈;

N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺;

3,5-二甲基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑;

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈;

4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;

(3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺;

3-(2-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

3-氨基-5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

4-(4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；

4,4'-(5-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

4,4'-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3,5-二甲基-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)异噁唑；

4,4'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

4. 一种药物组合物，其包含权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

5. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途：

- (a) 与BET蛋白相关的疾病或病状；
- (b) 自身免疫病症；和/或
- (c) 炎症性病症。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中所述自身免疫或炎症性病症选自急性播散性脑脊髓炎、无丙种球蛋白血症、变应性疾病、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜、白塞氏病、大疱性类天疱疮、卡斯特曼氏病、乳糜泻、丘-斯综合征、克罗恩氏病、科根综合征、干眼综合征、自发性混合性冷球蛋白血症、皮肌炎、德维克氏病、脑炎、嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、巨细胞动脉炎、肾小球性肾炎、古德帕斯丘综合征、具有多血管炎的肉芽肿病、格雷夫斯氏病、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜、特发性肺纤维化、IgA肾病、包涵体肌炎、I型糖尿病、间质性膀胱炎、川崎病、白细胞破碎性血管炎、扁平苔藓、狼疮(SLE)、显微镜下多血管炎、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、视神经炎、天疱疮、POEMS综合征、结节性多动脉炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病性关节炎、坏疽性脓皮病、复发性多软骨炎、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、舍格伦综合征、高安动脉

炎、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、以及白癜风。

7. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗特征在于IL-6和/或IL-17的调节异常的急性或慢性非自身免疫性炎症性病症的药物中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述急性或慢性非自身免疫性炎症性病症选自窦炎、肺炎、骨髓炎、胃炎、肠炎、龈炎、阑尾炎、肠易激综合症、组织移植物排斥、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血病休克、骨关节炎、急性痛风、急性肺损伤、急性肾衰竭、烧伤、赫氏反应、以及与病毒感染相关的SIRS。

9. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎(RA)或多发性硬化(MS)的药物中的用途。

10. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、活化间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤、原发性神经外胚层肿瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、NUT-中线癌、急性骨髓性白血病(AML)、急性B细胞性白血病(B-ALL)、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、早幼粒细胞性白血病(PML)、非霍奇金氏淋巴瘤、成神经管细胞瘤、肺癌和结肠癌。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中的癌症:

- (a) 是对BET抑制敏感的与myc家族癌蛋白的过表达、易位、扩增或重排相关的癌症;
- (b) 与BET蛋白的过表达、易位、扩增或重排相关;
- (c) 依赖于pTEFb(Cdk9/细胞周期蛋白T) 和BET蛋白来调控致癌基因;
- (d) 与BET应答基因CDK6、Bcl2、TYR03、MYB和hTERT的上调相关;和/或
- (e) 对BET抑制的作用敏感。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中

(a) 对BET抑制敏感的与myc家族癌蛋白的过表达、易位、扩增或重排相关的癌症选自B-急性淋巴细胞性白血病、伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病、非典型类癌肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、大细胞神经内分泌癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、结节性黑色素瘤、浅表扩散性、成神经细胞瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、肾透明细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤和小细胞肺癌;

(b) 与BET蛋白的过表达、易位、扩增或重排相关的癌症选自NUT中线癌、B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌和结肠癌;

(c) 依赖于pTEFb(Cdk9/细胞周期蛋白T) 和BET蛋白来调控致癌基因的癌症选自慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤和原发性神经外胚层肿瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌和乳腺癌;

(d) 与BET应答基因CDK6、Bcl2、TYR03、MYB和hTERT的上调相关的癌症选自胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、成胶质细胞瘤、腺样囊性癌、T细胞幼淋巴细胞白血病、恶性胶质瘤、膀胱癌、成

神经管细胞瘤、甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、巴雷特氏腺癌、肝细胞癌、前列腺癌、早幼粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、小细胞肺癌和肾癌；和/或

(e) 对BET抑制的作用敏感的癌症选自NUT-中线癌、急性骨髓性白血病(AML)、急性B成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、伯基特氏淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、多发性骨髓瘤、早幼粒细胞性白血病(PML)、非霍奇金氏淋巴瘤、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和结肠癌。

14. 根据权利要求10所述的用途，其中所述的化合物与其它疗法、化学治疗剂或抗增殖剂组合施用。

15. 根据权利要求14所述的用途，其中所述治疗剂选自ABT-737、阿扎胞苷(维达扎)、AZD1152(Barasertib)、AZD2281(奥拉帕尼)、AZD6244(司美替尼)、BEZ235、硫酸博莱霉素、硼替佐米(万珂)、白消安(马利兰)、喜树碱、顺铂、环磷酰胺(Clafen)、CYT387、阿糖胞苷(Ara-C)、达卡巴嗪、DAPT(GSI-IX)、地西他滨、地塞米松、多柔比星(阿霉素)、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、夫拉平度(Alvocidib)、Ganetespib(STA-9090)、吉非替尼(易瑞沙)、伊达比星、异环磷酰胺(Mitoxana)、IFNa2a(罗干扰素A)、美法仑(爱克兰)、替莫唑胺、二甲双胍、米托蒽醌(诺消灵)、紫杉醇、苯乙双胍、PKC412(米哚妥林)、PLX4032(威罗菲尼)、泊马度胺(CC-4047)、泼尼松(Deltasone)、雷帕霉素、雷利米得(来那度胺)、卢佐替尼(INCB018424)、索拉非尼(瑞沙瓦)、SU11248(舒尼替尼)、SU11274、长春碱、长春新碱(安可平)、长春瑞滨(诺维本)、伏立诺他(SAHA)和WP1130(Degrasyn)。

16. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗良性增生或纤维化病症的药物中的用途，所述良性增生或纤维化病症选自由以下组成的组：良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑及脊髓肿瘤、眼睑及眼眶肿瘤、肉芽瘤、脂肪瘤、脑脊髓膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假脑瘤、皮脂溢角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带结节、息肉、及囊肿、卡斯尔曼病、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿、青少年多发性息肉综合征、特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病、以及心肌纤维化。

17. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途：

- (a) 受益于上调或ApoA1转录和蛋白质表达的疾病或病症；
- (b) 代谢性疾病或病症；
- (c) 与病毒相关的癌症；和/或
- (d) HIV。

18. 根据权利要求17所述的用途，其中：

- (a) 受益于上调或ApoA1转录和蛋白质表达的疾病或病症为心血管疾病、血脂异常、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、代谢综合征和阿尔茨海默氏病；
- (b) 代谢性疾病或病症选自肥胖相关炎症、II型糖尿病、和胰岛素抵抗；和/或
- (c) 所述病毒选自埃-巴二氏病毒(EBV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、卡波西肉瘤相关病毒(KSHV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、梅克尔细胞多瘤病毒以及人巨细胞病毒(CMV)。

19. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗神经病学疾病或病症的药物中的用途。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经病学疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、双相性精神病症、精神分裂症、鲁-泰二氏综合征和癫痫。

21. 治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于男性避孕的药物中的用途。

作为溴结构域抑制剂的取代的双环化合物

[0001] 本申请要求于2013年6月21日提交的美国临时专利申请号61/837,830 和于2013年12月4日提交的美国临时专利申请号61/911,668的优先权，两者均据此通过引用以其整体并入。

[0002] 本发明提供新化合物、含有此类化合物的药物组合物、以及它们在预防和治疗与溴结构域和额外末端结构域(BET)蛋白相关的疾病和病状中的用途。组蛋白的翻译后修饰(PTM)参与真核细胞中基因表达和染色质组织化的调控。特异性赖氨酸残基处的组蛋白乙酰化是通过组蛋白乙酰化酶(HAT)和去乙酰化酶(HDAC)调控的PTM。Pesarico,A.和C.Simone, “Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance,” J Biomed Biotechnol, 2011:371832 (2011)。HDAC和HAT的小分子抑制剂正作为癌症疗法在研究中。Hoshino,I.和H. Matsubara, “Recent advances in histone deacetylase targeted cancer therapy” Surg Today 40 (9) :809-15 (2010)；Vernarecci,S.,F.Tosi和P. Filetici, “Tuning acetylated chromatin with HAT inhibitors:a novel tool for therapy” Epigenetics 5 (2) :105-11 (2010)；Bandyopadhyay,K.等人, “Spermidinyl-CoA-based HAT inhibitors block DNA repair and provide cancer-specific chemo-and radiosensitization,” Cell Cycle 8 (17) :2779-88 (2009)；Arif,M.等人, “Protein lysine acetylation in cellular function and its role in cancer manifestation,” Biochim Biophys Acta 1799 (10-12) :702-16 (2010)。组蛋白乙酰化通过募集经由溴结构域直接结合乙酰化赖氨酸的蛋白质复合物来控制基因表达。Sanchez,R.和M.M.Zhou, “The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription,” Curr Opin Drug Discov Devel 12 (5) :659-65 (2009)。一个这种家族(溴结构域和额外末端结构域(BET)蛋白)包括Brd2、Brd3、Brd4和BrdT,其各自含有可独立地结合乙酰化赖氨酸的两个串联溴结构域,如在Wu,S.Y.和C.M. Chiang, “The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation,” J Biol Chem 282 (18) :13141-5 (2007) 中所综述。

[0003] 通过溴结构域抑制干扰BET蛋白质相互作用导致转录程序的调节,转录程序通常与以细胞周期控制、炎症性细胞因子表达、病毒转录、造血分化、胰岛素转录和脂肪生成的调节异常为特征的疾病相关。Belkina,A.C. 和G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012)。BET抑制剂被认为可用于治疗与全身性或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化相关的疾病或病状以及预防和治疗病毒感染。Belkina,A.C. 和G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012)；Prinjha,R.K.,J. Witherington和K.Lee, “Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,” Trends Pharmacol Sci 33 (3) :146-53 (2012)。

[0004] 自身免疫性疾病(其通常是慢性和衰弱性的)是失调的免疫应答的结果,其导致身体攻击其自身细胞、组织和器官。包括IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、 MCP-1和IL-17的促炎性细胞因

子在自身免疫性疾病中过表达。IL-17表达限定被称为Th17细胞的T细胞亚群, Th17细胞部分地由IL-6分化并且驱动自身免疫性疾病的许多致病性后果。因此, IL-6/Th17轴代表自身免疫性疾病疗法的重要潜在成药靶标。Kimura,A.和T.Kishimoto, “IL-6: regulator of Treg/Th17 balance,” Eur J Immunol 40 (7) :1830-5 (2010)。BET抑制剂预期具有抗炎和免疫调节特性。Belkina,A.C.和G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012); Prinjha,R.K., J.Witherington和K.Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains,” Trends Pharmacol Sci 33 (3) :146-53 (2012)。BET抑制剂已经显示出具有广谱体外抗炎作用,包括减少活化的免疫细胞中促炎性细胞因子如IL-1 β 、MCP-1、TNF- α 和IL-6的表达的能力。Mirguet,O.,等人, “From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151,” Bioorg Med Chem Lett 22 (8) :2963-7 (2012); Nicodeme,E.,等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468 (7327) :1119-23 (2010); Seal,J.,等人, “Identification of a novel series of BET family bromodomain inhibitors: binding mode and profile of I-BET151 (GSK1210151A),” Bioorg Med Chem Lett 22 (8) :2968-72 (2012)。这些抗炎作用的机制可能涉及NF- κ B调控的促炎性细胞因子的Brd4共活化的BET抑制剂破坏和/或BET蛋白从细胞因子启动子包括IL-6的位移。Nicodeme,E.,等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468 (7327) :1119-23 (2010); Zhang,G.,等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” J Biol Chem, 287 (34) :8840-51 (2012); Zhou,M.,等人, “Bromodomain protein Brd4 regulates human immunodeficiency virus transcription through phosphorylation of CDK9 at threonine 29,” J Virol 83 (2) :1036-44 (2009)。此外,因为Brd4参与T细胞谱系分化,所以BET抑制剂可以适用于以T细胞分化的特定程序为特征的炎症性病症。Zhang,W.S.,等人, “Bromodomain-Containing-Protein 4 (BRD4) Regulates RNA Polymerase II Serine 2 Phosphorylation in Human CD4+T Cells,” J Biol Chem (2012)。

[0005] BET抑制的抗炎和免疫调节作用也已在体内证实。BET抑制剂预防小鼠中内毒素或细菌性败血症诱导的死亡和盲肠结扎穿孔诱导的死亡,从而表明BET抑制剂在败血症和急性炎症性病症中的效用。Nicodeme,E.,等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468 (7327) :1119-23 (2010)。BET抑制剂已被证明部分地通过抑制Brd4与**NF- κ B**的相互作用来改善HIV-1转基因小鼠(HIV相关肾病的动物模型)中的炎症和肾损伤。Zhang,G.,等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” J Biol Chem, 287 (34) :8840-51 (2012)。BET抑制在自身免疫性疾病中的效用在多发性硬化症的小鼠模型中证明,其中BET抑制导致部分地通过抑制IL-6和IL-17来消除疾病的临床病征。R.Jahagirdar,S.M.等人, “An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis,” World Congress of Inflammation, Paris, France (2011)。这些结果在类似的小鼠模型中得到支持,其中显示用BET抑制剂治疗抑制T细胞体外分化成促自身免疫性 Th1

和Th17亚群，并且还消除由促炎性Th1细胞诱导的疾病。Bandukwala, H.S., 等人，“Selective inhibition of CD4+T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors,” Proc Natl Acad Sci USA, 109 (36) :14532-7 (2012)。

[0006] BET抑制剂可用于治疗多种慢性自身免疫性炎症性病状。因此，本发明的一方面提供用于通过施用本发明的一种或多种化合物或包含一种或多种那些化合物的药物组合物来治疗自身免疫性和/或炎症性疾病的化合物、组合物和方法。可使用本发明的化合物和方法治疗的自身免疫性和炎症性疾病、病症和综合征包括但不限于，盆腔炎症性疾病、尿道炎、皮肤晒伤、窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎 (Zhang, G., 等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” J Biol Chem, 287 (34) :8840-51 (2012))、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无丙种球蛋白血症、银屑病、过敏症、克罗恩氏病、肠易激综合症、溃疡性结肠炎 (Prinjha, R.K., J. Witherington 和 K. Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains,” Trends Pharmacol Sci 33 (3) :146-53 (2012))、斯耶格伦氏病、组织移植物排斥、移植器官的超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、自身免疫性多腺体疾病(也称为自身免疫性多腺体综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球性肾炎、皮肤肌炎、多发性硬化症 (Bandukwala, H.S., 等人, “Selective inhibition of CD4+T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors,” Proc Natl Acad Sci USA, 109 (36) :14532-7 (2012))、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少状态、吉德帕斯丘综合征、动脉粥样硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、I型糖尿病 (Belkina, A.C. 和 G.V. Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012))、败血病休克 (Zhang, G., 等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” J Biol Chem, 287 (34) :8840-51 (2012))、全身性红斑狼疮 (SLE) (Prinjha, R.K., J. Witherington 和 K. Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains,” Trends Pharmacol Sci 33 (3) :146-53 (2012))、类风湿性关节炎 (Denis, G.V., “Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation,” Discov Med 10 (55) :489-99 (2010))、银屑病性关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、特应性皮炎、退行性关节病、白癜风、自身免疫性垂体功能减退症、格林-巴利综合征、白塞氏病、葡萄膜炎、干眼疾病、硬皮病、蕈样真菌病以及格雷夫斯氏病。

[0007] BET抑制剂可用于治疗各种各样的急性炎症性病状，因此，本发明的一方面提供用于治疗炎症性病状的化合物、组合物和方法，包括但不限于、急性痛风、巨细胞动脉炎、肾炎(包括狼疮性肾炎)、具有器官损害的血管炎(诸如肾小球性肾炎)、血管炎(包括巨细胞动脉炎)、韦格纳肉芽肿病、结节性多动脉炎、白塞氏病、川崎病以及高安氏动脉炎。

[0008] BET抑制剂可用于预防和治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫以及其毒素的炎症反应的疾病或病状，诸如但不限于败血症、败血症综合征、败血病休克 (Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468 (7327) :

1119-23 (2010))、全身炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍综合征、中毒性休克综合征、急性肺损伤、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肾衰竭、暴发性肝炎、烧伤、术后综合征、结节病、赫氏反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾以及与病毒感染如流感、带状疱疹、单纯性疱疹和冠状病毒相关的SIRS。Belkina, A.C. 和 G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer," *Nat Rev Cancer* 12 (7) :465-77 (2012)。因此,本发明的一方面提供用于治疗对本文所述的细菌、病毒、真菌、寄生虫以及其毒素的炎症反应的疾病或病状的这些炎症性响应的化合物、组合物和方法。

[0009] 癌症是由失调的细胞增殖引起的一组疾病。治疗方法目标在于通过抑制细胞复制或通过诱导癌细胞分化或死亡来减少癌细胞的数目,但仍然存在对更有效的治疗剂的显著未满足的医学需要。癌细胞积聚改变细胞生长和代谢的遗传和表观遗传变化,从而促进细胞增殖并且增加对程序性细胞死亡或细胞凋亡的抗性。这些变化中的一些包括肿瘤抑制基因的灭活、致癌基因的活化以及染色质结构的调控的修饰,包括组蛋白PTM的调节异常。Watson, J.D., "Curing 'incurable' cancer," *Cancer Discov* 1 (6) :477-80 (2011); Morin, R. D., 等人, "Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma" *Nature* 476 (7360) :298-303 (2011)。

[0010] 本发明的一方面提供一种用于治疗人癌症的化合物、组合物和方法,癌症包括但不限于,由BET蛋白的异常易位或过表达造成的癌症(例如, NUT中线癌 (NMC) (French, C.A., "NUT midline carcinoma," *Cancer Genet Cytogenet* 203 (1) :16-20 (2010) 和B细胞淋巴瘤(Greenwald, R.J., 等人, "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia," *Blood* 103 (4) :1475-84 (2004))。NMC肿瘤细胞生长由Brd4或Brd3基因至 nutlin 1基因的易位驱动。Filippakopoulos, P., 等人, "Selective inhibition of BET bromodomains," *Nature* 468 (7327) :1067-73 (2010)。BET抑制已证明在NMC(一种罕见但致死形式的癌症)的小鼠异种移植植物模型中的有效抗肿瘤活性。本公开提供用于治疗人癌症的方法,所述癌症包括但不限于,依赖癌蛋白的myc家族的成员(包括c-myc、MYCN和L-myc)的癌症。Vita, M. 和 M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer," *Semin Cancer Biol* 16 (4) :318-30 (2006)。这些癌症包括伯基特氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤和侵袭性人成神经管细胞瘤。Vita, M. 和 M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer," *Semin Cancer Biol* 16 (4) :318-30 (2006)。其中 c-myc过度表达的癌症可能对BET蛋白抑制特别敏感;已经证明用BET 抑制剂治疗具有c-myc活化的肿瘤通过c-myc转录的失活导致肿瘤消退。Dawson, M.A., 等人, Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature*, 2011. 478 (7370) :第 529-33 页; Delmore, J.E., 等人, "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc," *Cell* 146 (6) :904-17 (2010); Mertz, J.A., 等人, "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains," *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (40) :16669-74 (2011); Ott, C.J., 等人, "BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in highrisk acute lymphoblastic leukemia," *Blood* 120 (14) :2843-52 (2012); Zuber, J., 等人, "RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia," *Nature* 478 (7370) :

524–8 (2011)。

[0011] 本发明的实施方案包括用于治疗以下人癌症的方法：依赖于BET蛋白和pTEFb (Cdk9/CyclinT) 来调控致癌基因的癌症 (Wang, S. 和 P.M. Fischer, “Cyclin-dependent kinase 9:a key transcriptional regulator and potential drug target in oncology,virology and cardiology,” Trends Pharmacol Sci 29 (6) :302–13 (2008)) 以及可通过经由抑制Bcl2、细胞周期蛋白依赖性激酶6 (CDK6) (Dawson, M.A., 等人, “Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,” Nature 478 (7370) :529–33 (2011))、或人端粒酶逆转录酶 (hTERT) 诱导细胞凋亡或衰老来治疗的癌症。Delmore, J.E., 等人, “BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,” Cell 146 (6) :904–17 (2010) ; Ruden, M. 和 N. Puri, “Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,” Cancer Treat Rev (2012)。

[0012] BET抑制剂可用于治疗癌症，所述癌症包括但不限于，肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性粒细胞白血病、急性红白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病 (Dawson, M.A., 等人, “Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,” Nature 478 (7370) :529–33 (2011) ; Mertz, J.A., 等人, “Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,” Proc Natl Acad Sci USA 108 (40) :16669–74 (2011) ; Zuber, J., 等人, “RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,” Nature 478 (7370) :524–8 (2011))、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、牙源性腺瘤样肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、甲状腺未分化癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样肿瘤、B细胞急性成淋巴细胞性白血病 (Ott, C.J., 等人, “BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in highrisk acute lymphoblastic leukemia,” Blood 120 (14) :2843–52 (2012))、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤 (Greenwald, R.J., 等人, “E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,” Blood 103 (4) :1475–84 (2004))、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞癌、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Mertz, J.A., 等人, “Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,” Proc Natl Acad Sci USA 108 (40) :16669–74 (2011))、乳腺癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、牙骨质瘤、髓样肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯病、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚窦瘤、肠病相关性T细胞淋巴瘤、食道癌、寄生胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞瘤、妊娠性绒癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、脑胶质瘤、胰高血糖素瘤、性腺胚细胞瘤、颗粒细胞瘤、两性母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细胞白

血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮细胞瘤、血液恶性肿瘤、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、浸润性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪希(Leydig)细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病(Mertz, J.A., 等人, "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains," Proc Natl Acad Sci USA 108(40):16669-74 (2011))、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性外周神经鞘肿瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵膈生殖细胞瘤、乳腺髓样癌、髓样甲状腺癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤(Miguel F. Segura, 等人, "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma," Cancer Research. 72(8):增刊1 (2012))、脑膜瘤、梅克尔(Merkel)细胞癌、间皮瘤、转移性尿路上皮癌、苗勒型(Mullerian)混合瘤、混合谱系白血病(Dawson, M.A., 等人, "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia," Nature 478(7370):529-33 (2011))、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤(Delmore, J.E., 等人, "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc," Cell 146(6):904-17 (2010))、肌肉组织肿瘤、蕈样真菌病、粘液样脂肪肉瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑色素瘤、NUT-中线癌(Filippakopoulos, P., 等人, "Selective inhibition of BET bromodomains," Nature 468(7327):1067-73 (2010))、眼癌、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸细胞瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特瘤、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、成松果体细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假粘液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化(Richter's transformation)、直肠癌、肉瘤、神经鞘瘤(Schwannomatosis)、精原细胞瘤、赛尔托立(Sertoli)细胞瘤、性索-性腺间质肿瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小圆蓝细胞肿瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、煤烟疣、脊柱肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里氏病(Sezary's disease)、小肠癌、鳞状癌、胃癌、睾丸癌、卵泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、喉癌、膀胱癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑色素瘤、子宫癌、疣状癌、视通路胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、沃辛以及维尔姆斯氏肿瘤。因此,本发明的一方面提供用于治疗此类癌症的化合物、组合物和方法。

[0013] BET抑制剂可用于治疗良性增生和纤维化病症,包括良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌腺瘤形成、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假性脑瘤、脂溢性角化症、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带小结、息肉和囊肿、卡斯特莱曼(Castleman)病,慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿、幼年性息肉病综合征、特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病以及心脏纤维化。Tang, X等人, "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis," Am J Pathology in press (2013)。因此,本发明的一方面提供用于治疗此类良性增生和纤维化病症的化合物、组合物和方法。

[0014] 心血管疾病(CVD)是美国死亡率和发病率的主要原因。Roger,V.L.,等人,“Heart disease and stroke statistics—2012 update:a report from the American Heart Association,”Circulation 125(1):e2-e220(2012)。动脉粥样硬化(CVD的潜在病因)是以血脂异常和炎症为特征的多因素疾病。BET抑制剂由于前述抗炎作用以及增加ApoA-I(HDL的主要成分)的转录的能力而预期在动脉粥样硬化和相关病状中有效。Mirguet,O.,等人,“From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I-BET151,”Bioorg Med Chem Lett 22(8):2963-7(2012);Chung,C.W.,等人,“Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains,”J Med Chem 54(11):3827-38(2011)。因此,本发明的一方面提供用于治疗心血管疾病(包括但不限于动脉粥样硬化)的化合物、组合物和方法。

[0015] ApoA-I的上调被认为是治疗动脉粥样硬化和CVD的有用策略。Degoma,E.M.和D.J.Rader,“Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies,”Nat Rev Cardiol 8(5):266-77(2011)。BET抑制剂已经显示增加ApoA-I转录和蛋白质表达。Mirguet,O.,等人,“From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I-BET151,”Bioorg Med Chem Lett 22(8):2963-7(2012);Chung,C.W.,等人,“Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains,”J Med Chem 54(11):3827-38(2011)。还已经显示,BET抑制剂直接结合BET蛋白并且抑制其在ApoA-1启动子处结合乙酰化组蛋白,从而表明在ApoA-1启动子上存在BET蛋白抑制复合物,所述复合物可被BET抑制剂功能性破坏。由此断定,BET抑制剂可适用于通过调控ApoA-I和HDL来治疗脂质代谢紊乱病症,如高胆固醇血症、血脂异常、动脉粥样硬化(Degoma,E.M.和D.J.Rader,“Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies,”Nat Rev Cardiol 8(5):266-77(2011))和阿尔茨海默氏病以及其它神经病症。Elliott,D.A.,等人,“Apolipoproteins in the brain:implications for neurological and psychiatric disorders,”Clin Lipidol 51(4):555-573(2010)。因此,本发明的一方面提供用于通过上调ApoA-1来治疗心血管病症的化合物、组合物和方法。

[0016] BET抑制剂可用于预防和治疗与缺血-再灌注损伤相关的病状,如但不限于心肌梗死、中风、急性冠状动脉综合征(Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci 33(3):146-53(2012))、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植术、心肺旁路手术、高血压、肺、肾、肝、胃肠或肢外周栓塞。因此,本发明的一方面提供用于预防和治疗本文所述的与缺血-再灌注损伤相关的病状的化合物、组合物和方法。

[0017] 肥胖相关炎症是II型糖尿病、胰岛素抗性和其它代谢病症的标志。Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12(7):465-77(2012);Denis,G.V.,“Bromodomain coactivators in cancer,obesity,type 2 diabetes, and inflammation,”Discov Med 10(55):489-99(2010)。与BET抑制剂抑制炎症的能力一致,在小鼠中Brd2的基因破坏消除炎症并且保护动物免受肥胖诱导的胰岛素抗性。Wang,F.,等人,“Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes,”Biochem J 425(1):71-83(2010)。已经显

示,Brd2与PPAR_{α/γ}相互作用并且反对它的转录功能。体外敲低Brd2 促进PPAR_{α/γ}调控网络(包括控制脂肪生成的那些)的转录。Denis,G.V.,等人,“An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis,”FEBS Lett 584 (15) :3260-8 (2010)。此外,Brd2在胰腺_β细胞中高度表达并且调控增殖和胰岛素转录。Wang,F.,等人,“Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes,”Biochem J 425 (1) :71-83 (2010)。总之, BET抑制剂对炎症和代谢的组合作用降低胰岛素抗性并且可适用于治疗前驱糖尿病和II型糖尿病个体以及具有其它代谢并发症的患者。Belkina, A.C. 和G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012)。因此,本发明的一方面提供用于治疗和预防代谢性病症的化合物、组合物和方法,所述代谢性病症包括但不限于肥胖相关炎症、II型糖尿病和胰岛素抗性。

[0018] 宿主编码的BET蛋白已经显示对于转录活化和病毒启动子的抑制是重要的。Brd4与人乳头状瘤病毒(HPV)的E2蛋白相互作用,以实现E2- 靶基因的E2介导的转录。Gagnon, D.,等人,“Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4,”J Virol 83 (9) :4127-39 (2009)。类似地, Brd2、Brd3和Brd4全部结合由卡波济氏肉瘤相关的疱疹病毒(KSHV)编码的潜伏期核抗原1(LANA1),从而促进感染KSHV的细胞的LANA1依赖性增殖。You, J.,等人,“Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes,”J Virol 80 (18) :8909-19 (2006)。BET抑制剂已经显示抑制转录延伸复合物pTEFb至埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus) (EBV) 病毒C启动子的Brd4介导的募集,从而表明针对EBV相关恶性肿瘤的治疗价值。Palermo,R.D.,等人,“RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus,”PLoS Pathog 7 (10) :e1002334 (2011)。此外,BET抑制剂在潜伏性T细胞感染和潜伏性单核细胞感染的模型中再活化HIV,从而潜在允许通过互补抗逆转录病毒疗法根除病毒。Zhu,J.,等人,“Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4,”Cell Rep (2012);Banerjee,C.,等人,“BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1,”J Leukoc Biol (2012);Bartholomeeusen, K.,等人,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP,”J Biol Chem (2012);Li,Z.,等人,“The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation,”Nucleic Acids Res (2012)。

[0019] BET抑制剂可用于预防和治疗基于游离基因的DNA病毒,包括但不限于,人乳头状瘤病毒、疱疹病毒、埃-巴二氏病毒、人免疫缺陷病毒(Belkina, A.C. 和G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012))、腺病毒、痘病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒。因此,本发明也提供用于治疗和预防本文所述的基于游离基因的DNA病毒感染的化合物、组合物和方法。

[0020] 一些中枢神经系统(CNS)疾病的特征在于表观遗传过程的病症。Brd2 单倍体不足

已经与神经元不足和癫痫相联系。Velisek,L.,等人,“GABAergic neuron deficit as an idiopathic generalized epilepsy mechanism:the role of BRD2 haploinsufficiency in juvenile myoclonic epilepsy,”*PLoS One* 6(8):e23656 (2011)。各种含溴结构域蛋白中的SNP也已经与精神病症包括精神分裂症和双相性精神病症相联系。Prinjha,R.K., J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”*Trends Pharmacol Sci* 33(3):146–53 (2012)。此外,BET抑制剂增加ApoA-I转录的能力可使BET抑制剂适用于阿尔茨海默氏病疗法,从而考虑增加的ApoA-I与阿尔茨海默氏病和其它神经病症之间的所建议的关系。Elliott,D.A.,等人,“Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders,”*Clin Lipidol* 51(4):555–573 (2010)。因此,本发明的一方面提供用于治疗此类CNS疾病和病症的化合物、组合物和方法。

[0021] BRDT是BET蛋白家族的睾丸特异性成员,其对于精子发生期间的染色质重塑是必不可少的。Gaucher,J.,等人,“Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt,”*EMBO J* 31(19):3809–20 (2012);Shang,E.,等人,“The first bromodomain of Brdt,a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins,is essential for male germ cell differentiation,”*Development* 134(19):3507–15 (2007)。BRDT的遗传缺失或通过BET抑制剂抑制BRDT与乙酰化组蛋白相互作用在小鼠中导致避孕作用,当使用小分子BET抑制剂时这是可逆的。Matzuk,M.M.,等人,“Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception,”*Cell* 150(4):673–684 (2012);Berkovits,B.D.,等人,“The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3’-UTR truncation in round spermatids,”*Nucleic Acids Res* 40(15):7162–75 (2012)。这些数据表明BET抑制剂作为新型和有效的男性避孕方法的潜在效用。因此,本发明的另一方面提供用于男性避孕的化合物、组合物和方法。

[0022] 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,CCL2)在心血管疾病中起重要作用。Niu,J.和P.E.Kolattukudy,“Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications,”*Clin Sci (Lond)* 117(3):95–109 (2009)。MCP-1通过其趋化活性调控单核细胞从动脉管腔至内皮下间隙的募集,其中它们发育成巨噬细胞泡沫细胞并且起始脂纹的形成,脂纹可发展成动脉粥样硬化斑块。Dawson,J.,等人,“Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signalling in disease,”*Expert Opin Ther Targets* 7(1):35–48 (2003)。MCP-1(及其同源受体CCR2)在动脉粥样硬化发展中的重要作用已经在高脂血症背景的不同转基因和敲除小鼠模型中进行了检查。Boring,L.,等人,“Decreased lesion formation in CCR2–/– mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis,”*Nature* 394(6696):894–7 (1998);Gosling,J.,等人,“MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B,”*J Clin Invest* 103(6):773–8 (1999);Gu,L.,等人,“Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice,”*Mol Cell* 2(2):275–81 (1998);

Aiello, R.J., 等人, "Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice," *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (6) :1518-25 (1999)。这些报道证明MCP-1信号传导的消除导致对动脉壁的巨噬细胞浸润减少和减少的动脉粥样硬化病变发展。

[0023] 在人中MCP-1与心血管疾病之间的关联是已经确立的。Niu, J. 和 P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease:molecular mechanisms and clinical implications," *Clin Sci (Lond)* 117 (3) :95-109 (2009)。MCP-1及其受体在人动脉粥样硬化斑块中由内皮细胞、平滑肌细胞和浸润单核细胞/巨噬细胞过度表达。Nelken, N.A., 等人, "Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques," *J Clin Invest* 88 (4) :1121-7 (1991)。此外, MCP-1的升高的循环水平与大多数心血管危险因素、冠状动脉粥样硬化负担的测量以及冠状动脉性心脏病(CHD)的发病率正相关。Deo, R., 等人, "Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis," *J Am Coll Cardiol* 44 (9) :1812-8 (2004)。具有最高MCP-1水平的CHD患者是具有急性冠状动脉综合征(ACS)的那些。de Lemos, J.A., 等人, "Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes," *Circulation* 107 (5) :690-5 (2003)。除了在与 CHD相关的潜在炎症中起作用之外, MCP-1已经显示参与斑块破裂、缺血/再灌注损伤、再狭窄以及心脏移植排斥。Niu, J. 和 P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease:molecular mechanisms and clinical implications," *Clin Sci (Lond)* 117 (3) :95-109 (2009)。

[0024] MCP-1还促进与自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化症(MS)相关的组织炎症。MCP-1在RA中巨噬细胞和淋巴细胞至关节中的浸润中起作用并且在RA患者的滑液中过度表达。Koch, A.E., 等人, "Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis," *J Clin Invest* 90 (3) :772-9 (1992)。在RA动物模型中 MCP-1和MCP-1信号传导的阻断也已经显示MCP-1对于与RA相关的巨噬细胞积聚和促炎细胞因子表达的重要性。Brodmerkel, C.M., 等人, "Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344," *J Immunol* 175 (8) :5370-8 (2005); Bruhl, H., 等人, "Dual role of CCR2 during initiation and progression of collagen-induced arthritis:evidence for regulatory activity of CCR2+T cells," *J Immunol* 172 (2) :890-8 (2004); Gong, J.H., 等人, "An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model," *J Exp Med* 186 (1) :131-7 (1997); 65. Gong, J.H., 等人, "Post-onset inhibition of murine arthritis using combined chemokine antagonist therapy," *Rheumatology (Oxford)* 43 (1) :39-42 (2004)。

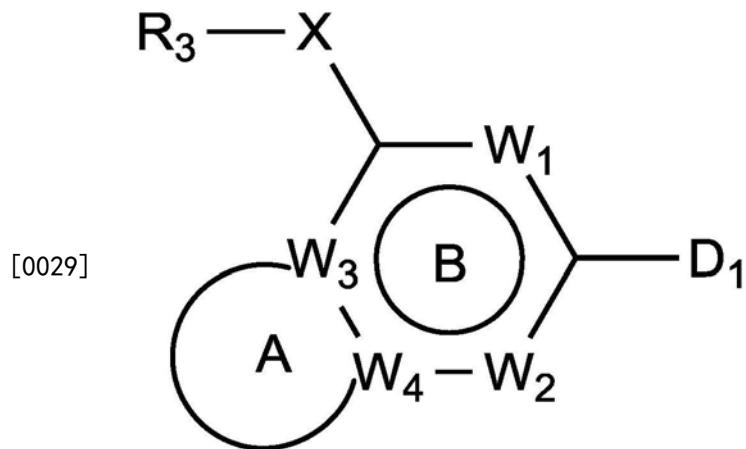
[0025] 脑、脑脊髓液(CSF)和血液中MCP-1的过表达也已经与人中的慢性和急性MS相关联。Mahad, D.J. 和 R.M. Ransohoff, "The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)," *Semin Immunol* 15 (1) :23-32 (2003)。在疾病进展期间MCP-1由脑中的多种细胞类型过度表达并且促成巨噬

细胞和淋巴细胞浸润,浸润介导与MS相关的组织损伤。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型(一种类似人MS的模型)中MCP-1或CCR2的遗传缺失导致对疾病的抵抗性,这主要是由于减少的巨噬细胞浸润至CNS。Fife,B.T.,等人,“CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis,”J Exp Med 192 (6):899-905 (2000);Huang, D.R.,等人,“Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis,”J Exp Med 193 (6):713-26 (2001)。

[0026] 临床前数据已经表明,MCP-1和CCR2的小分子和大分子抑制剂具有作为炎症和自身免疫性适应症的治疗剂的潜力。因此,本发明的一方面提供用于治疗与MCP-1和CCR2相关的心血管、炎症性和自身免疫性病状的化合物、组合物和方法。

[0027] 因此,本发明提供可用于通过结合于溴结构域来抑制BET蛋白功能的化合物、包含那些化合物中的一种或多种的药物组合物、以及这些化合物或组合物在治疗和预防疾病和病状(包括但不限于癌症、自身免疫和心血管疾病)中的用途。

[0028] 本发明的化合物由式I定义:



式 I

- [0030] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,
- [0031] 其中:
- [0032] A选自稠合于环B以形成A-B双环的5-或6-元单环碳环或单环杂环,
- [0033] B为六元碳环或杂环;
- [0034] W₁选自N和CR₁;
- [0035] W₂选自N和CR₂;
- [0036] W₃和W₄独立地选自N、CH和C,
- [0037] 条件是W₃和W₄不可能均为氮;
- [0038] W₁和W₂可以彼此相同或不同;
- [0039] R₁和R₂独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基和烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环、砜、亚砜、硫化物、磺酰胺和-CN;
- [0040] X任选地存在,且如果存在的话,选自-O-、-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-NHCR_xR_yCR_xR_y-、-N(CR_xR_yCR_xR_y)₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-和-NHC(O)-、-NHSO₂-、-CR_xR_yNH-、-0CR_xR_y-、-CR_xR_yO-、-

SCR_xR_y- 、 $-\text{CR}_x\text{R}_y\text{S}-$, 其中S可被氧化成亚砜或砜;

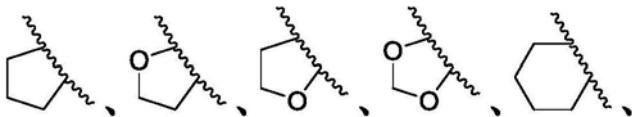
[0041] R_x 和 R_y 各自独立地选自氢、烷基(C_{1-5})、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氘、氨基、烷氧基(C_{1-5})，或选自 R_x 、 R_y 和 R_1 的两个取代基可在5-或6-元环中连接以形成双环碳环或双环杂环;

[0042] R_3 选自4-7元碳环、4-7元杂环、双环碳环和双环杂环;

[0043] D_1 选自经由碳-碳键连接至B-环的5-元单环碳环和杂环，

[0044] 条件是 D_1 不能为取代的或未取代的呋喃、噻吩、环戊烷、四氢呋喃和四氢噻吩，

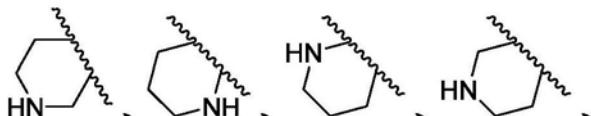
[0045] 条件是A不为取代的或未取代的



或

或

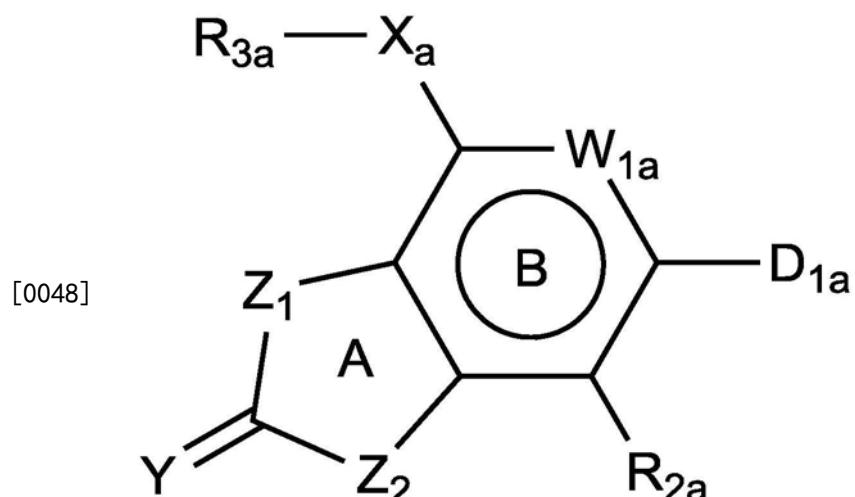
[0046] 条件是如果A为取代的或未取代的



或

或

[0047] 在某些实施方案中, 式I化合物排除式II化合物:



式 II

[0049] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0050] 其中：

[0051] W_{1a} 选自N和 CR_{1a} ；

[0052] R_{1a} 和 R_{2a} 独立地选自氢、氘、烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、-硫代烷基、和烷氧基；

[0053] Y选自O和S；

[0054] Z_1 和 Z_2 独立地选自氧和 $-\text{N}-\text{R}_{a1}$ ；

[0055] 每个 R_{a1} 独立地选自氢、氘和烷基(C_{1-5}) (甲基、乙基、丙基、环丙基)；

[0056] X_a 任选地存在,且如果存在的话,选自 $-(\text{NH})-$ 、 $-\text{NHCR}_{xa}\text{R}_{ya}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 O 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CR}_{xa}\text{R}_{ya}\text{NH}-$ 、 $-\text{OCR}_{xa}\text{R}_{ya}-$ 、 $-\text{CR}_{xa}\text{R}_{ya}\text{O}-$ 、 $-\text{SCR}_{xa}\text{R}_{ya}-$ 、 $-\text{CR}_{xa}\text{R}_{ya}\text{S}-$,其中S可被氧化成亚砜或砜、或 $-\text{NHC(O)}-$,其中所述氮连接于B环;

[0057] R_{xa} 和 R_{ya} 各自独立地选自氢、烷基(C_{1-5})、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氘、氨基、烷氧基(C_{1-5}),或选自 R_{xa} 、 R_{ya} 和 R_{1a} 的两个取代基可在5-或6-元环中连接以形成双环碳环或双环杂环;

[0058] R_{3a} 选自氢、4-7元碳环、4-7-元杂环、双环碳环和双环杂环;

[0059] 条件是如果 X_a 不同于 $-\text{NH}-$,则 R_{3a} 不能为氢,以及

[0060] D_{1a} 选自经由碳-碳键连接至B-环的5-元单环碳环和杂环,

[0061] 条件是 D_{1a} 不能为取代的或未取代的呋喃、噻吩、环戊烷、四氢呋喃和四氢噻吩。

[0062] 在一些实施方案中,式I化合物排除于2014年6月20日提交的PCT 申请号PCT/US2014/043383的“Novel Substituted Bicyclic Compounds as Bromodomain Inhibitors”中公开的化合物。

[0063] 在本发明的另一方面,提供了包含式I的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物和一种或多种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0064] 在本发明的又一方面,提供了式I化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物、或包含此类化合物的药物组合物、用于在治疗、特别是在治疗针对其指示溴结构域抑制剂的疾病或病状中使用。

[0065] 在本发明的又一方面,提供了在制造用于治疗针对其指示溴结构域抑制剂的疾病或病状的药剂中的式I的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物。

[0066] 定义

[0067] 当用于本说明书中时,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下所述的含义,除了到使用它们的上下文中另有说明的程度。以下缩写和术语在全文中具有所指示的含义。

[0068] 如本文所用,“心血管疾病”是指心脏和循环系统的由BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性心血管疾病(包括胆固醇或脂质相关的病症)包括但不限于,急性冠状动脉综合征、心绞痛、动脉硬化、动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、脑血管疾病、脑梗死、充血性心力衰竭、先天性心脏疾病、冠状动脉性心脏病、冠状动脉疾病、冠状动脉斑块稳定、血脂异常、异常脂蛋白血症、内皮功能障碍、家族性高胆固醇血症、家族性混合型高脂血症、低 α 脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高 β 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高血压症、高血脂症、间歇性跛行、局部缺血、局部缺血再灌注损伤、局部缺血性心脏病、心肌缺血、代谢综合征、多梗塞性痴呆、心肌梗死、肥胖症、周围血管疾病、再灌注损伤、再狭窄、肾动脉粥样硬化、风湿性心脏病、中风、血栓形成性病症、短暂性脑缺血发作、以及与阿尔茨海默氏病、肥胖症、糖尿病、X综合征、阳痿、多发性硬化症、帕金森氏病和炎症性疾病相关的脂蛋白异常。

[0069] 如本文所用,“炎症性疾病”是指通过BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性炎症性疾病包括但不限于,关节炎、哮喘、皮炎、银屑病、囊肿性纤维化、移植后晚期和慢性实体器官排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、炎性肠疾病、自身免疫性糖尿病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病性血管病变、眼部炎症、葡萄膜炎、鼻炎、局部缺血再灌注损伤、血管成形术后再狭窄、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肾小球性肾炎、格雷夫斯病、胃肠过

敏症、结膜炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心绞痛以及小动脉疾病。

[0070] 如本文所用，“癌症”是指通过BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性癌症包括但不限于，慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和活化间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤和原发性神经外胚层肿瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、NMC (NUT- 中线癌)、急性骨髓性白血病 (AML)、急性B成淋巴细胞性白血病 (B-ALL)、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、多发性骨髓瘤、早幼粒细胞性白血病 (PML)、非霍奇金氏淋巴瘤、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、肺癌 (NSCLC、SCLC) 以及结肠癌。

[0071] “受试者”是指已经是或者是将是治疗、观察或实验的对象的动物，如哺乳动物。本文所述的方法可用于人疗法和兽医应用两者。在一个实施方案中，受试者是人。

[0072] 如本文所用，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指疾病或病症或其至少一种可觉察的症状的改善。在另一实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指不一定可由患者察觉的至少一种可测量的物理参数的改善。在另一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指在身体上(例如，可觉察的症状的稳定化)、生理学上(例如，物理参数的稳定化)或两者抑制疾病或病症的进展。在另一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指延迟疾病或病症的发作。例如，治疗胆固醇病症可包括降低血液胆固醇水平。

[0073] 如本文所用，“预防 (prevention)”或“预防 (preventing)”是指降低获得给定疾病或病症的风险。

[0074] 未在两个字母或符号之间的连接号 (“-”) 用于指示取代基的连接点。例如， $-CONH_2$ 通过碳原子连接。

[0075] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可发生或可未发生，并且描述包括其中事件或情况发生的情况和其中它未发生的情况。例如，“任选取代的芳基”涵盖如以下所定义的“芳基”和“取代的芳基”两者。本领域的技术人员将会理解，关于含有一个或多个取代基的任何基团，基团不意图引入任何立体不切实际的、合成不可行的和/或固有不稳定的取代或取代型式。

[0076] 如本文所用，术语“水合物”是指化学计量或非化学计量量的水并入晶体结构的一种晶体形式。

[0077] 如本文所用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃，如2-8个碳原子的直链或支链基团，在本文中被称为(C₂-C₈) 烯基。示例性烯基包括但不限于，乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基和 4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0078] 如本文所用的术语“烷氧基”是指连接至氧的烷基(-O-烷基-)。“烷氧基”还包括连接至氧的烯基(“烯氧基”)或连接至氧的炔基(“炔氧基”)。示例性烷氧基包括但不限于，具有1-8个碳原子的烷基、烯基或炔基的基团，在本文中被称为(C₁-C₈) 烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基和乙氧基。

[0079] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和直链或支链烃，如1-8个碳原子的直链或支链基团，在本文中被称为(C₁-C₈) 烷基。示例性烷基包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲

基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0080] 如本文所用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或支链烃，如2-8个碳原子的直链或支链基团，在本文中被称为(C₂-C₈)炔基。示例性炔基包括但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基2-己炔基。

[0081] 如本文所用的术语“酰胺”是指形式-NR_aC(0)(R_b)-或-C(0)NR_bR_c，其中R_a、R_b和R_c各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。酰胺可通过碳、氮、R_b或R_c连接至另一基团。酰胺也可以是环状的，例如R_b和R_c可连接以形成3至8元环，如5或6元环。术语“酰胺”涵盖基团如磺酰胺、脲、脲基、氨基甲酸酯、氨基甲酸及其环状型式。术语“酰胺”还涵盖连接至羧基的酰胺基团，例如-酰胺-COOH或盐如-酰胺-COONa；连接至羧基的氨基（例如，-氨基-COOH或盐如-氨基-COONa）。

[0082] 如本文所用的术语“胺”或“氨基”是指形式-NR_dR_e或-N(R_d)R_e-，其中R_d和R_e独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。氨基可通过氮连接至母体分子基团。氨基也可以是环状的，例如R_d和R_e中的任何两个可连接在一起或与N连接以形成3至12元环（例如，吗啉代或哌啶基）。术语氨基还包括任何氨基的相应季铵盐。示例性氨基包括烷基氨基，其中R_d或R_e中的至少一个是烷基。在一些实施方案中，R_d和R_e各自可任选地被羟基、卤素、烷氧基、酯或氨基取代。

[0083] 如本文所用的术语“芳基”是指单-、双-或其它多碳环、芳香族环系统。芳基可任选地稠合至选自芳基、环烷基和杂环基中的一种或多个环。本公开的芳基可被选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的基团取代。示例性芳基包括但不限于，苯基、甲苯基、蒽基、芴基、茚基、薁基和萘基，以及苯并稠合碳环部分如5,6,7,8-四氢萘基。示例性芳基还包括但不限于单环芳香族环系统，其中环包含6个碳原子，在本文中被称为“(C₆)芳基”。

[0084] 如本文所用的术语“芳基烷基”是指具有至少一个芳基取代基的烷基（例如，-芳基-烷基-）。示例性芳基烷基包括但不限于，具有单环芳香族环系统的芳基烷基，其中环包含6个碳原子，在本文中被称为“(C₆)芳基烷基”。

[0085] 如本文所用的术语“氨基甲酸酯”是指形式-R_gOC(0)N(R_h)-、-R_gOC(0)N(R_h)R_i-或-OC(0)NR_hR_i，其中R_g、R_h和R_i各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。示例性氨基甲酸酯包括但不限于，芳基氨基甲酸酯或杂芳基氨基甲酸酯（例如，其中R_g、R_h和R_i中的至少一个独立地选自芳基或杂芳基，如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪）。

[0086] 如本文所用的术语“碳环”是指芳基或环烷基。

[0087] 如本文所用的术语“羧基”是指-COOH或其相应羧酸盐（例如，-COONa）。术语羧基还包括“羧基羰基”，例如连接至羰基的羧基，例如，-C(0)-COOH或盐，如-C(0)-COONa。

[0088] 术语“氰基”如本文所用是指-CN。

[0089] 如本文所用的术语“环烷氧基”是指连接至氧的环烷基。

[0090] 如本文所用的术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的3-12个碳或3-8个碳的饱和或不饱和环、双环或桥联双环烃基，在本文中被称为“(C₃-C₈) 环烷基”。示例性环烷基包括但不限于，环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可被烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮取代。环烷基可稠合至其它环烷基、饱和或不饱和的芳基或杂环基。

[0091] 如本文所用的术语“二羧酸”是指含有至少两个羧酸基团的基团，如饱和和不饱和烃二羧酸及其盐。示例性二羧酸包括烷基二羧酸。二羧酸可被烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮取代。二羧酸包括但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、马来酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙二酸、富马酸，(+)/(−)-苹果酸、(+)/(−)酒石酸、间苯二甲酸和对苯二甲酸。二羧酸还包括其羧酸衍生物，如酸酐、酰亚胺、酰肼（例如，琥珀酸酐和琥珀酰亚胺）。

[0092] 术语“酯”是指结构-C(0)O-、-C(0)O-R_j-、-R_kC(0)O-R_j-或-R_kC(0)O-，其中O未结合至氢，并且R_j和R_k可独立地选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、环烷基、醚、卤代烷基、杂芳基和杂环基。R_k可以是氢，但R_j不可能是氢。酯可以是环状的，例如碳原子和R_j、氧原子和R_k或R_j和R_k可连接以形成3至12元环。示例性酯包括但不限于烷基酯，其中R_j或R_k中的至少一个是烷基，如-O-C(0)-烷基、-C(0)-O-烷基-和-烷基-C(0)-O-烷基。示例性酯还包括芳基或杂芳基酯，例如其中R_j或R_k中的至少一个是杂芳基，如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪，如烟酸酯。示例性酯还包括具有结构-R_kC(0)O-的反酯，其中O结合至母体分子。示例性反酯包括琥珀酸酯、D-精氨酸酯、L-精氨酸酯、L-赖氨酸酯和D-赖氨酸酯。酯还包括羧酸酐和酰基卤。

[0093] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0094] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。“卤代烷基”还涵盖被一个或多个卤素原子取代的烯基或炔基。

[0095] 如本文所用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子例如1-3个杂原子如氮、氧和硫的单环、双环或其他多环芳香族环系统。杂芳基可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。杂芳基也可稠合至非芳香族环。杂芳基的说明性实例包括但不限于，吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基(pyrimidyl)、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噁唑基和噁唑基。示例性杂芳基包括但不限于单环芳香族环，其中环包含2-5个碳原子和1-3个杂原子，在本文中被称为“(C₂-C₅) 杂芳基”。

[0096] 如本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”是指含有一个、两个或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和的3、4、5、6或7元环。杂环可以是芳香族的（杂芳基）或非芳香族的。杂环可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、

羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。杂环还包括双环、三环和四环基团，其中任何上述杂环稠合至一个或两个独立地选自芳基、环烷基和杂环的环。示例性杂环包括吖啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吲哚基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噁唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基 (quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁吩基、硫代吗啉基、噁喃基 (thiopyranyl) 和三唑基。

- [0097] 如本文所用的术语“羟基(hydroxy)”和“羟基(hydroxyl)”是指-OH。
- [0098] 如本文所用的术语“羟基烷基”是指连接至烷基的羟基。
- [0099] 如本文所用的术语“羟基芳基”是指连接至芳基的羟基。
- [0100] 如本文所用的术语“酮”是指结构-C(0)-R_n(如乙酰基、-C(0)CH₃)或-R_n-C(0)-R_o。酮可通过R_n或R_o连接至另一基团。R_n或R_o可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基，或R_n或R_o可连接以形成3至12元环。
- [0101] 如本文所用的术语“单酯”是指二羧酸的类似物，其中一个羧酸被官能为酯并且另一个羧酸是游离羧酸或羧酸的盐。单酯的实例包括但不限于，琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、草酸和马来酸的单酯。
- [0102] 如本文所用的术语“苯基”是指6元碳环芳香族环。苯基也可稠合至环己烷或环戊烷环。苯基可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。
- [0103] 如本文所用的术语“硫代烷基”是指连接至硫的烷基(-S-烷基-)。
- [0104] “烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“氨基”和“酰胺”基团可任选地被至少一个选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、羧基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脲基和N的基团取代、间断或分支。取代基可分支以形成取代的或未取代的杂环或环烷基。
- [0105] 如本文所用，任选取代的取代基上的适合的取代是指不抵消本公开的化合物或用于制备化合物的中间体的合成或药物效用的基团。适合的取代的实例包括但不限于：C₁₋₈烷基、烯基或炔基；C₁₋₆芳基、C₂₋₅杂芳基；C₃₇环烷基；C₁₋₈烷氧基；C₆芳氧基；-CN；-OH；氧化；卤代、羧基；氨基，如-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH((C₆)芳基)或-N((C₆)芳基)₂；甲酰基；酮，如-CO(C₁₋₈烷基)、-CO((C₆芳基)酯，如-CO₂(C₁₋₈烷基)和-CO₂(C₆芳基)。本领域的技术人员可基于本公开的化合物的稳定性和药理学活性以及合成活性容易地选择适合的取代。
- [0106] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、等渗剂和吸收延迟剂等。使用此类介质和试剂用于药物活性物质是本领域中熟知的。组合物还可包含提供补足、另外或增强的治疗功能的其它活性化合物。
- [0107] 如本文所用的术语“药学上可接受的组合物”是指包含与一种或多种药学上可接

受的载体一起配制的至少一种如本文所公开的化合物的组合物。

[0108] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”表示在合理医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织相接触,而无不当毒性、刺激、过敏反应、与合理的益处/风险比相称并且对于其意图用途来说有效的本公开的化合物的那些前药以及本公开的化合物的(在可能的情况下)两性离子形式。论述提供于Higuchi等人,“Prodrugs as Novel Delivery Systems,”ACS Symposium Series,第14卷,和Roche,E.B.,编辑Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中,这两个文献均以引用的方式并入本文。

[0109] 术语“药学上可接受的盐”是指可存在于本发明组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明组合物中包含的本质上为碱性的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些,即含有药理学上可接受的阴离子的盐,包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物盐、溴化物盐、碘化物盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除以上提到的酸之外,包含氨基部分的包括于本组合物中的化合物可与多种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明组合物中包含的本质上为酸性的化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱式盐。这类盐的实例包括碱金属盐和碱土金属盐并且,具体地,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐以及铁盐。

[0110] 本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键,并且因此作为立体异构体,如几何异构体、对映体或非对映体而存在。本文所用术语“立体异构体”由所有的几何异构体、对映体和非对映体组成。这些化合物可取决于在立体异构碳原子周围的取代基构型,由符号“R”或“S”来指定。本公开涵盖这些化合物的多种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映体。对映体或非对映体的混合物在命名法中可被指定为“(±)”,但是熟练技术人员将认识到,一个结构可隐含地表示一个手性中心。

[0111] 可从含有不对称或立构中心的可商购起始材料合成地制备、或通过制备外消旋混合物随后进行本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备本公开的化合物的单个立体异构体。这些拆分方法由以下来例示:(1)将对映体混合物连接至手性助剂,通过再结晶或色谱法来分离所得非对映体混合物,并且从助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性拆分剂来形成盐,或(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物。立体异构混合物还可通过熟知的方法,如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐复合物或在手性溶剂中结晶化合物来拆分成其组分立体异构体。还可通过熟知的不对称合成方法从立体异构纯中间体、试剂和催化剂中获得立体异构体。

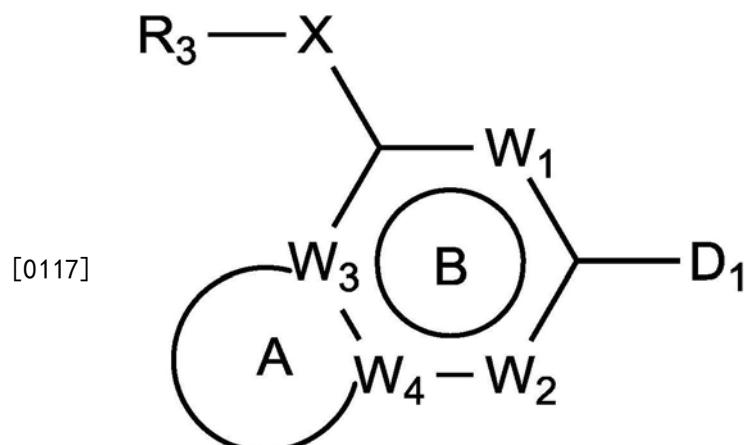
[0112] 几何异构体也可存在于本公开的化合物中。本公开涵盖由碳-碳双键周围的取代基布置或在碳环周围的取代基布置所得到的各种几何异构体及其混合物。在碳-碳双键周围的取代基被指定为处于“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准来使用。除非另有规定,描绘双键的结构涵盖E和Z异构体二者。

[0113] 在碳-碳双键周围的取代基可替代地可被称为“顺式”或“反式”，其中“顺式”表示在双键的同侧上的取代基，而“反式”表示在双键的相对侧上的取代基。在碳环周围的取代基布置被指定为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示在环的平面的同侧上的取代基，而术语“反式”表示在环的平面的相对侧上的取代基。其中取代基被布置在环的平面的同侧和相对侧上的化合物的混合物被指定为“顺式/反式”。

[0114] 本文公开的化合物可作为互变异构体存在并且两种互变异构形式均意图由本公开的范围所涵盖，虽然仅描绘一种互变异构结构。

[0115] 本发明的示例性实施方案

[0116] 本发明提供化合物和包含那些化合物中的一种或多种的药物组合物，其中所述化合物的结构由式I定义：



式 I

[0118] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0119] 其中：

[0120] A选自稠合于环B以形成A-B双环的5-或6-元单环碳环或单环杂环，

[0121] B为六元碳环或杂环；

[0122] W₁选自N和CR₁；

[0123] W₂选自N和CR₂；

[0124] W₃和W₄独立地选自N、CH和C，

[0125] 条件是W₃和W₄不可能均为氮；

[0126] W₁和W₂可以彼此相同或不同；

[0127] R₁和R₂独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、和烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环、砜、亚砜、硫化物、磺酰胺和-CN；

[0128] X任选地存在，且如果存在的话，选自-O-、-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-NHCR_xR_yCR_xR_y-、-N(CR_xR_yCR_xR_y)₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-和-NHC(O)-、-NHSO₂-、-CR_xR_yNH-、-0CR_xR_y-、-CR_xR_yO-、-SCR_xR_y-、-CR_xR_yS-，其中S可被氧化成亚砜或砜；

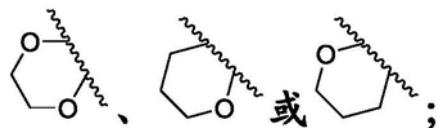
[0129] R_x和R_y各自独立地选自氢、烷基(C₁₋₅)、卤素、-OH、-CF₃、氘、氨基、烷氧基(C₁₋₅)，或选自R_x、R_y和R₁的两个取代基可在5-或6-元环中连接以形成双环碳环或双环杂环；

[0130] R₃选自4-7元碳环、4-7元杂环、双环碳环和双环杂环；

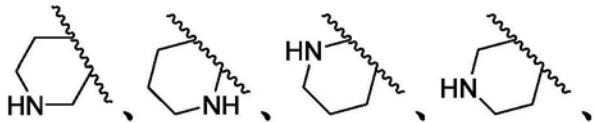
[0131] D₁选自经由碳-碳键连接至B-环的5-元单环碳环和杂环，

[0132] 条件是D₁不能为取代的或未取代的呋喃、噻吩、环戊烷、四氢呋喃和四氢噻吩，

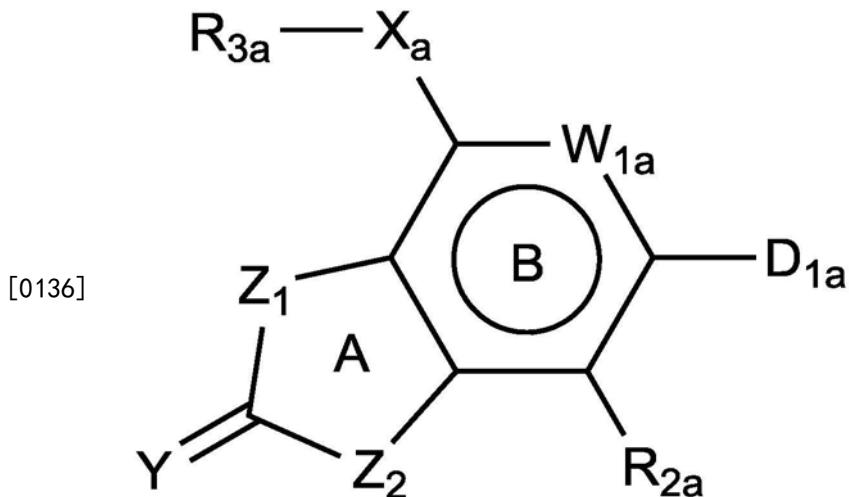
[0133] 条件是A不为取代的或未取代的



[0134] 条件是如果A为取代的或未取代的



[0135] 并且条件是式I排除式II的化合物：



[0137] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0138] 其中：

[0139] W_{1a} 选自N和CR_{1a}；

[0140] R_{1a}和R_{2a}独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、和烷氧基；

[0141] Y选自O和S；

[0142] Z₁和Z₂独立地选自氧和-N-R_{a1}；

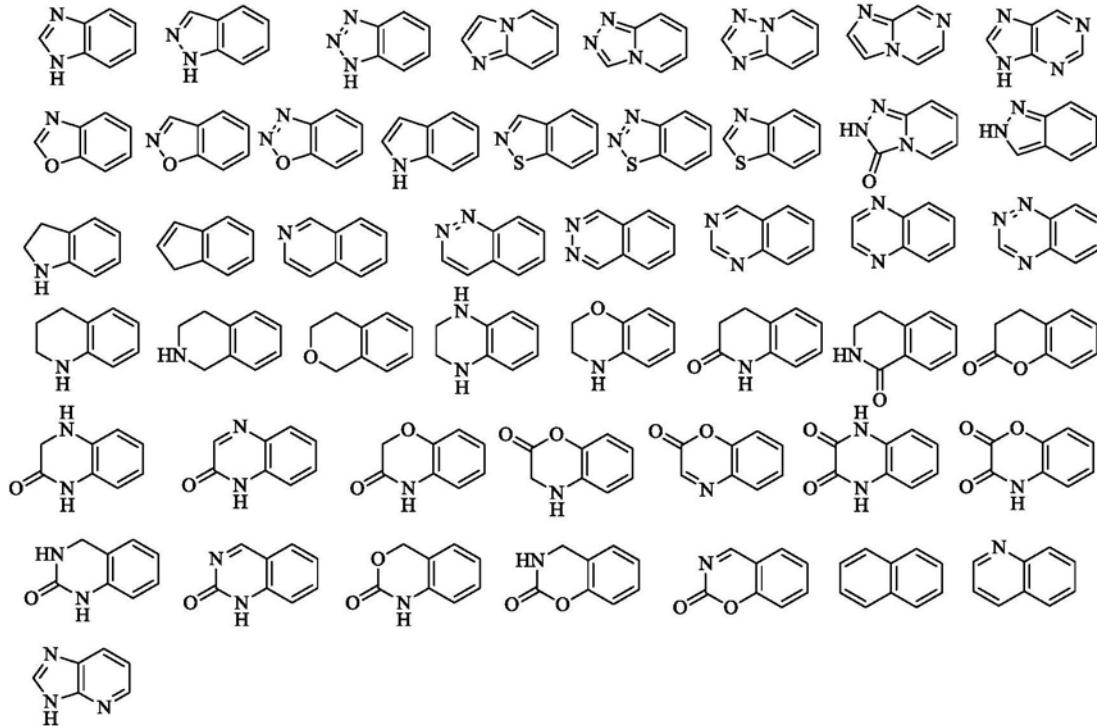
[0143] 每个R_{a1}独立地选自氢、氘和烷基(C₁₋₅) (甲基、乙基、丙基、环丙基)；

[0144] X_a任选地存在，且如果存在的话，选自-(NH)-、-NHCR_{xa}R_{ya}-、-NHSO₂-、氧、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-CR_{xa}R_{ya}NH-、-OCR_{xa}R_{ya}-、-CR_{xa}R_{ya}O-、-SCR_{xa}R_{ya}-、-CR_{xa}R_{ya}S-，其中S可被氧化成亚砜或砜、或-NHC(O)-，其中所述氮连接于B环；

[0145] R_{xa}和R_{ya}各自独立地选自氢、烷基(C₁₋₅)、卤素、-OH、-CF₃、氘、氨基、烷氧基(C₁₋₅)，或选自R_{xa}、R_{ya}和R_{1a}的两个取代基可在5-或6-元环中连接以形成双环碳环或双环杂环；

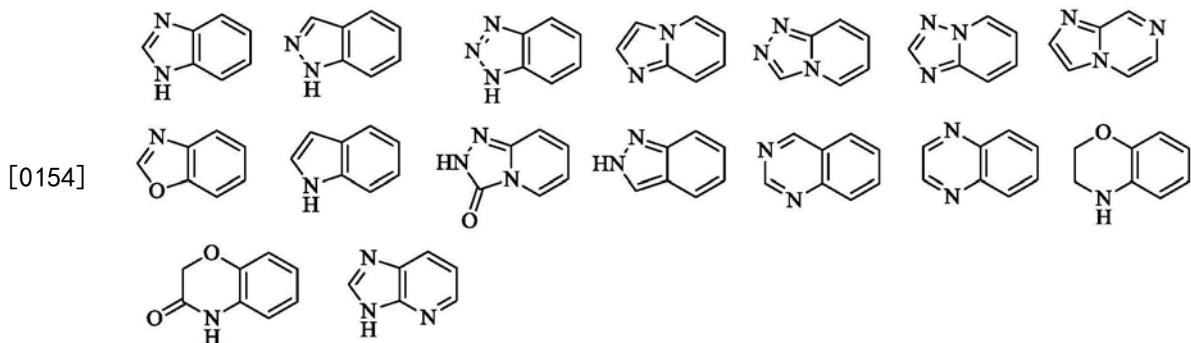
[0146] R_{3a}选自氢、4-7元碳环、4-7-元杂环、双环碳环和双环杂环；

- [0147] 条件是如果Xa不同于-NH-,则R_{3a}不能为氢,以及
 [0148] D_{1a}选自经由碳-碳键连接至B-环的5-元单环碳环和杂环,
 [0149] 条件是D_{1a}不能为取代的或未取代的呋喃、噻吩、环戊烷、四氢呋喃和四氢噻吩。
 [0150] 在式I的一些实施方案中,A-B双环选自



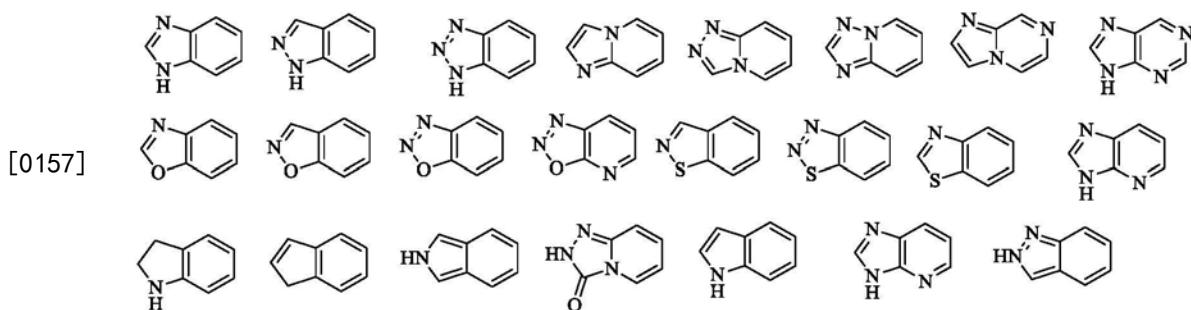
- [0152] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、-NHCH₂吡啶基、-NHCH₂CH₂OH)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、-CH₂CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)和酮(C₁-C₆)。

- [0153] 在式I的一些实施方案中,A-B双环选自



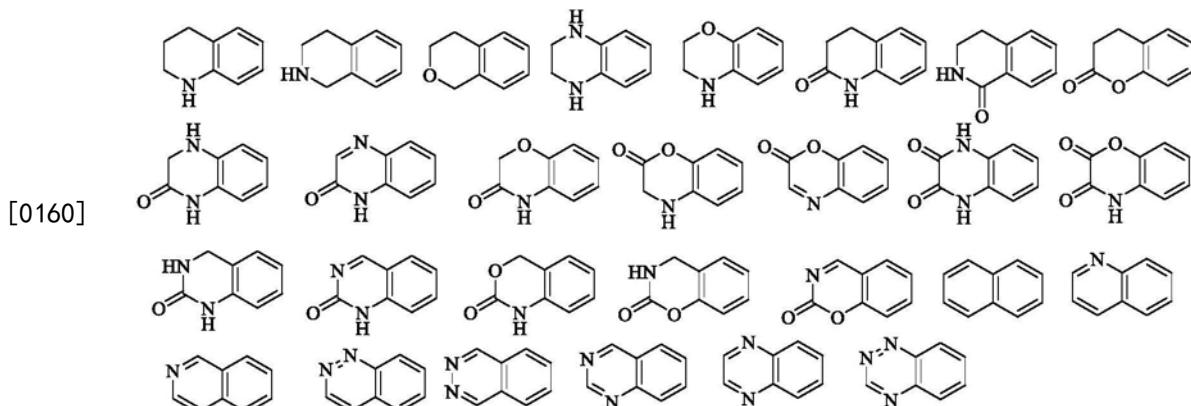
- [0155] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、-NHCH₂吡啶基、-NHCH₂CH₂OH)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CF₃、-CH₂CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)和酮(C₁-C₆)。

- [0156] 在式I的一些实施方案中,A-B双环选自



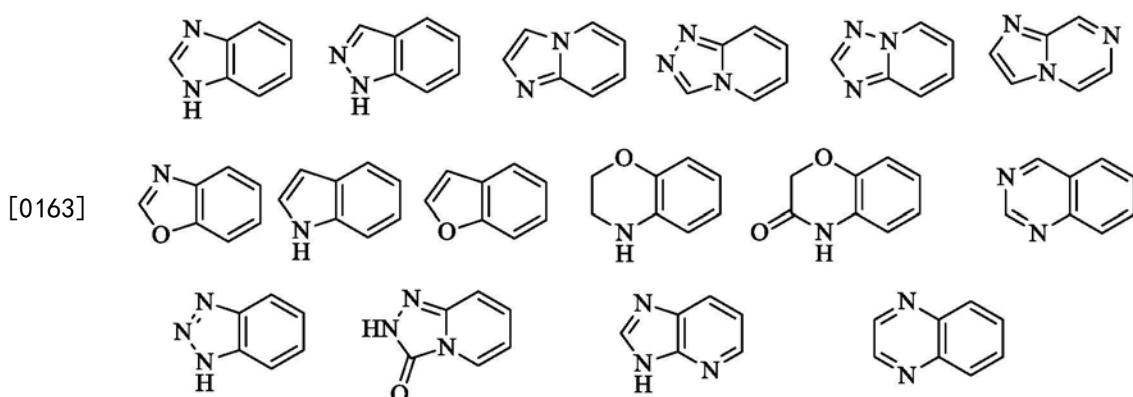
[0158] 其可任选地被一个或多个独立地选自氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯和酰胺(C₁-C₆)的基团取代。

[0159] 在式I的其它实施方案中,A-B双环选自



[0161] 其中任一个环可以为A或B环，并且其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氘、-NH₂、氨基（诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)）、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯和酰胺(C₁-C₆)。

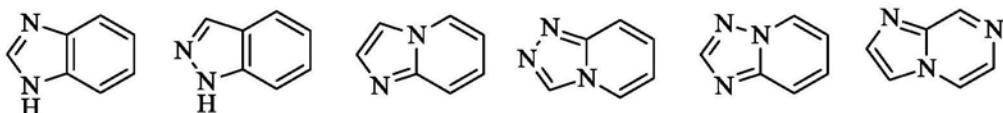
[0162] 在式I的其它实施方案中,A-B双环选自



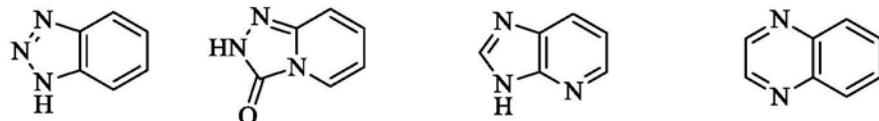
[0164] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPH、-NHBn、-NH吡啶基、-NH 杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-

C₆) 和烷氧基 (C₁–C₆)。

[0165] 在式I的某些实施方案中,A-B双环选自



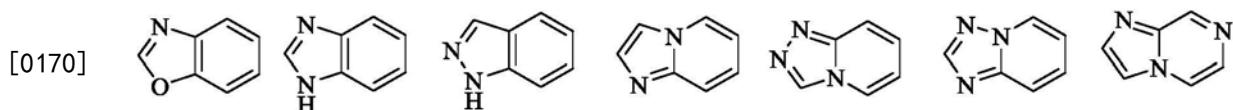
[0166]



[0167] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、卤素、-CF₃、-CN、-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHPr、-NHiPr、吡咯烷子基、吗啉代和哌啶子基。

[0168] 在式I的一些实施方案中,A-B双环被独立地选自以下的基团取代:氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、卤素、-CF₃、-CN、-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHPr、-NHiPr、吡咯烷子基、吗啉代和哌啶子基。

[0169] 在式I的某些实施方案中,A-B双环状环选自



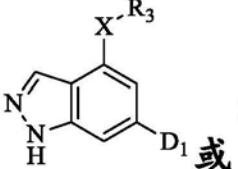
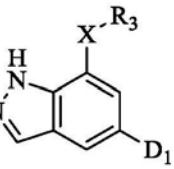
[0171] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁–C₅)、-N(C₁–C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄–C₇)、-NH碳环(C₄–C₇)、杂环(C₄–C₇)、碳环(C₄–C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基(C₁–C₆)、硫代烷基(C₁–C₆)和烷氧基(C₁–C₆)。

[0172] 在式I的某些实施方案中,A-B双环为

其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、-OH、烷基(C₁–C₆)、硫代烷基(C₁–C₆)和烷氧基(C₁–C₆)。

[0173] 在式I的某些实施方案中,A-B双环为

其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、-OH、烷基(C₁–C₆)、硫代烷基(C₁–C₆)和烷氧基(C₁–C₆)。

[0174] 在式I的一些实施方案中,A-B双环选自  或  , 其可任选

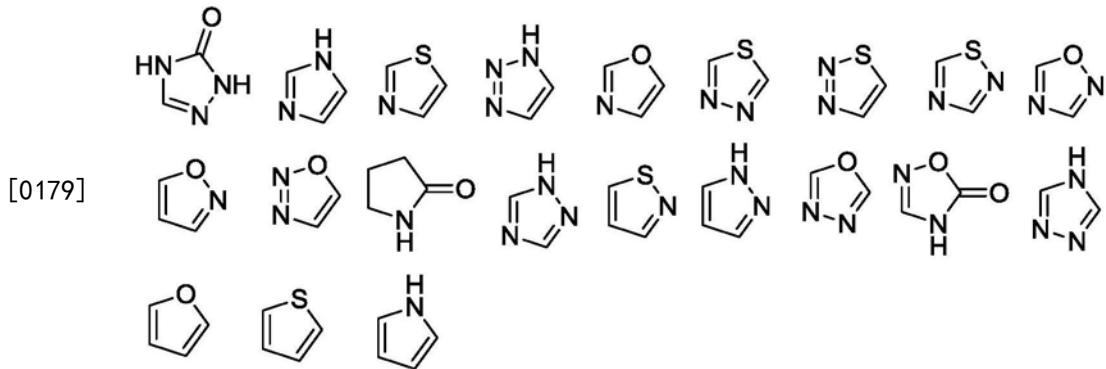
地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氟、-NH₂、-OH、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆)。

[0175] 在式I的一些实施方案中,A-B双环的一个或多个氢被氟替代。

[0176] 在式I的一些实施方案中,A-B双环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氟和烷基(C₁-C₆)。

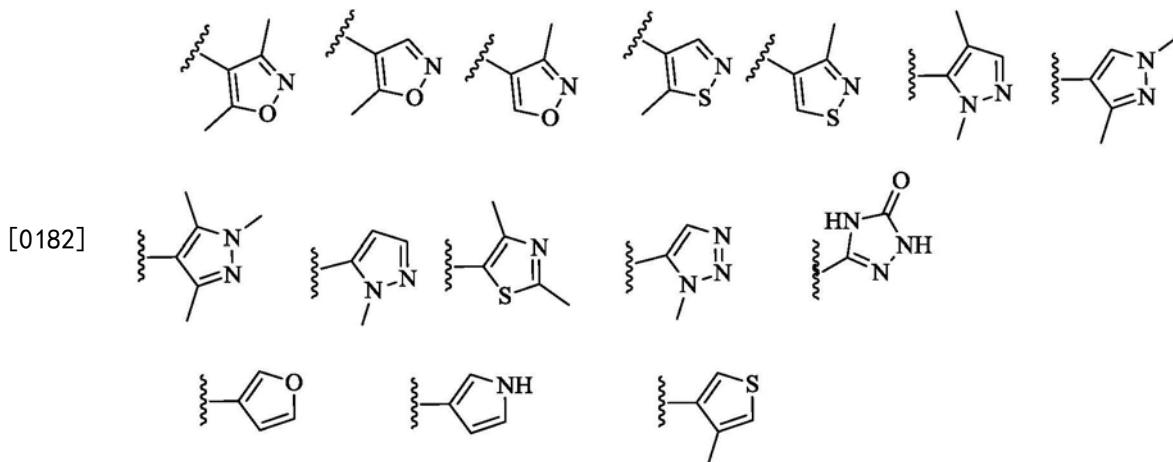
[0177] 在式I的一些实施方案中,A-B双环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氟和烷基(C₁-C₆)。

[0178] 在式I的一些实施方案中,D₁选自选自以下的5-元单环杂环:



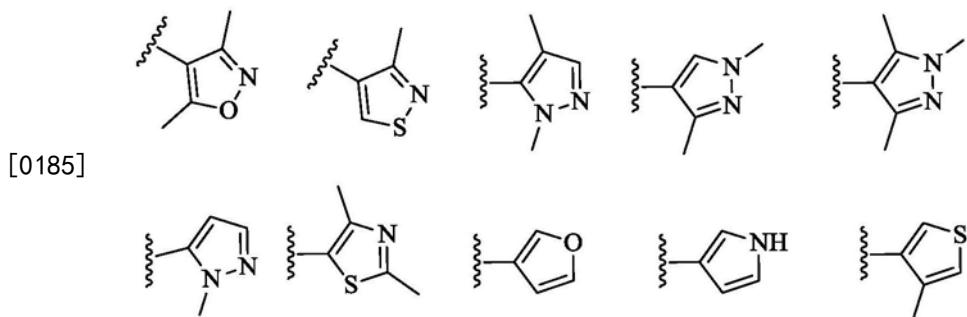
[0180] 其任选地被一个或多个氟、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SET、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯 (诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu) 取代, 其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(O)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄)和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe和-SMe取代。

[0181] 在式I的某些实施方案中,D₁选自选自以下的5-元单环杂环



[0183] 其任选地被一个或多个氘、烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基 (C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NET₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮 (C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O) 烷基 (C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基 (C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基 (C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯 (诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu) 取代, 其中所述烷基 (C₁-C₄)、烷氧基 (C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮 (C₁-C₄)、-S(O) 烷基 (C₁-C₄)、-SO₂烷基 (C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe和-SMe取代。

[0184] 在式I的某些实施方案中,D₁选自选自以下的5-元单环杂环



[0186] 其任选地被一个或多个氘、烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基 (C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NET₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮 (C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O) 烷基 (C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基 (C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基 (C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯 (诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu) 取代, 其中所述烷基 (C₁-C₄)、烷氧基 (C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮 (C₁-C₄)、-S(O) 烷基 (C₁-C₄)、-SO₂烷基 (C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe和-SMe取代。

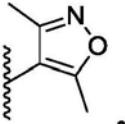
[0187] 在式I的某些实施方案中,D₁任选地被一个或多个氘、烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基 (C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基取代, 其中所述烷基

(C₁-C₄) 和烷氧基 (C₁-C₄) 可任选地被F、Cl、Br、-OH和-NH₂取代，

[0188] 在式I的某些实施方案中,D₁选自含有一个氧和一个或两个氮的5-元单环杂环,其中所述杂环经由碳-碳键连接于所述分子的剩余部分,任选地被一个或多个氘、任选地被F、Cl、Br、-OH和-NH₂取代的烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基) 取代,

[0189] 在式I的某些实施方案中,D₁为任选地被以下取代的异噁唑:一个或多个氘、可任选地被F、Cl、Br、-OH和-NH₂取代的烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)。

[0190] 在式I的某些实施方案中,D₁为任选地被以下取代的异噁唑:一个或多个独立地选自氘、可任选地被F、Cl、Br、-OH和-NH₂取代的烷基 (C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基) 的基团。

[0191] 在式I的一些实施方案中,D₁为.

[0192] 在式I的一些实施方案中,W₁为CR₁。

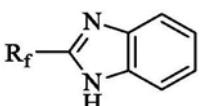
[0193] 在式I的一些实施方案中,W₂为CR₂。

[0194] 在式I的一些实施方案中,W₃和W₄为C。

[0195] 在式I的其它实施方案中,W₁和W₂中的至少一个为氮。

[0196] 在式I的一些实施方案中,W₃或W₄中的任一个为氮。

[0197] 在式I的某些实施方案中,A-B双环为

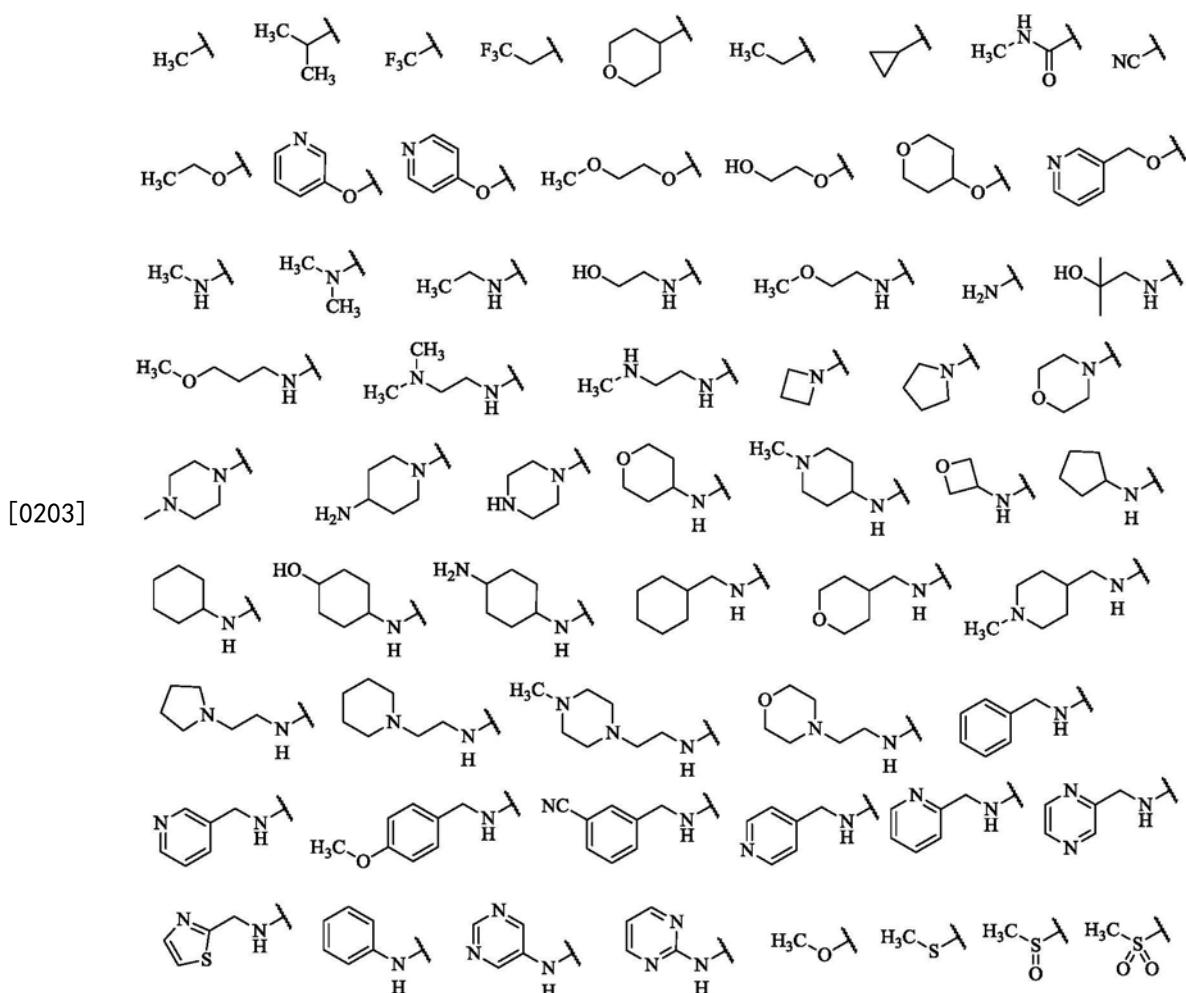
[0198] 

[0199] 其中R_f选自氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH (C₁-C₅)、-N (C₁-C₅)₂、-NHPH、-NHBN、-NH吡啶基、-NH杂环 (C₄-C₇)、-NH碳环 (C₄-C₇)、杂环 (C₄-C₇)、碳环 (C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基 (C₁-C₆)、硫代烷基 (C₁-C₆)、烯基 (C₁-C₆)、烷氧基 (C₁-C₆)、酮 (C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯和酰胺 (C₁-C₆)。

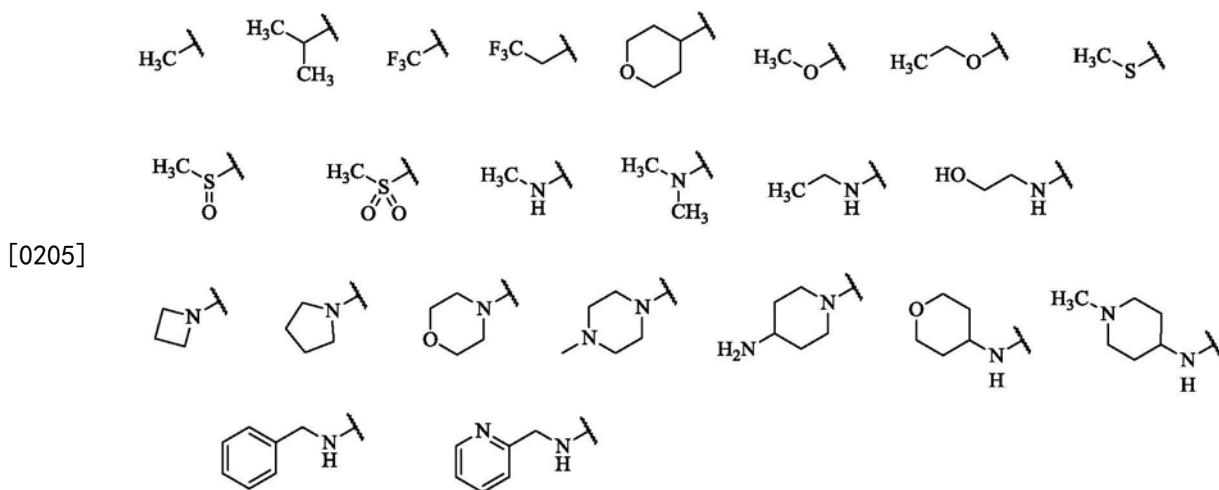
[0200] 在式I的一些实施方案中,R_f选自氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH (C₁-C₅)、-N (C₁-C₅)₂、-NHPH、-NHBN、-NH吡啶基、-NH杂环 (C₄-C₇)、-NH碳环 (C₄-C₇)、杂环 (C₄-C₇)、碳环 (C₄-C₇)、-CF₃、烷基 (C₁-C₆) 和烷氧基 (C₁-C₆)。

[0201] 在式I的一些实施方案中,R_f选自氢、氘、氨基(诸如-NH (C₁-C₅)、-N (C₁-C₅)₂、-NHPH、-NHBN、-NH吡啶基、-NH杂环 (C₄-C₇)、-NH碳环 (C₄-C₇)、杂环 (C₄-C₇)、碳环 (C₄-C₇)、-CF₃和烷基 (C₁-C₆)。

[0202] 在式I的一些实施方案中,R_f选自氢、氘、



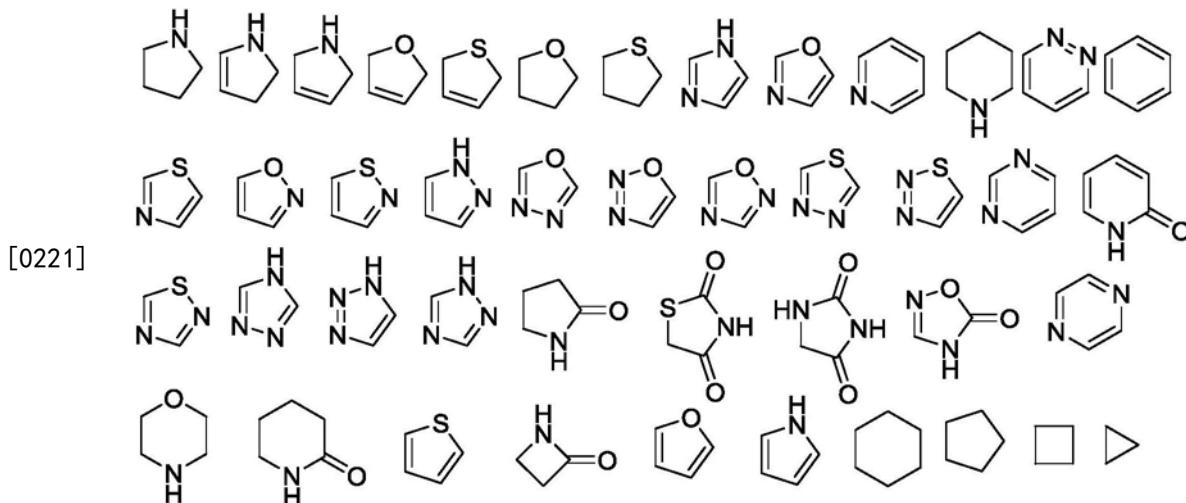
[0204] 在式I的某些实施方案中, R_f 选自氢、氘、



[0206] 在式I的其它实施方案中,X任选地存在,且如果存在的话,选自-0-、-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-NHCR_xR_yCR_xR_y-、-N(CR_xR_yCR_xR_y)₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-和-NHC(0)-、-NHSO₂-、-CR_xR_yNH-、-OCR_xR_y-、-CR_xR_yO-、-SCR_xR_y-、-CR_xR_yS-,其中S可被氧化成亚砜或砜。

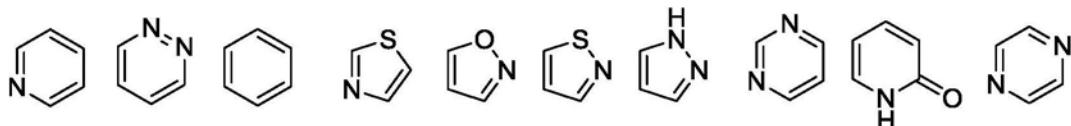
[0207] 在式I的某些实施方案中，X任选地存在，且如果存在的话，选自-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-CR_xR_yNH-。

- [0208] 在式I的一些实施方案中,X为-NH-且R₃为氢。
 - [0209] 在式I的一些实施方案中,R_x,和R_y各自独立地选自氢、烷基(C₁₋₅)、卤素、-OH、-CF₃、氘、氨基和烷氧基(C₁₋₅)。
 - [0210] 在式I的某些实施方案中,R_x和R_y各自独立地选自氢、烷基(C₁₋₅)、卤素、-OH、-CF₃和氘。
 - [0211] 在式I的一些实施方案中,R_x和R_y各自独立地选自氢、烷基(C₁₋₅)、氘、烷氧基(C₁₋₅),或选自R_x、R_y和R₁的两个取代基可在5-或6-元环中连接以形成双环碳环或双环杂环。
 - [0212] 在式I的一些实施方案中,X不存在。
 - [0213] 在式I的一些实施方案中,R₁选自氢、氘、烷基、-OH和-NH₂
 - [0214] 在式I的一些实施方案中,R₂选自氢、氘、烷基、-OH和-NH₂,
 - [0215] 在式I的一些实施方案中,R₁和R₂独立地选自氢、氘、烷基和-NH₂
 - [0216] 在式I的其它实施方案中,R₃选自5-6元碳环和杂环。
 - [0217] 在式I的一些实施方案中,R₃选自5-6元杂环。
 - [0218] 在式I的某些实施方案中,R₃选自含有1或2个氮的5-6元杂环,诸如未取代的和取代的嘧啶基环。
 - [0219] 在式I的某些实施方案中,R₃选自含有至少一个氮的6-元杂环,诸如未取代的和取代的吡啶基环。
 - [0220] 在式I的一些实施方案中,R₃选自

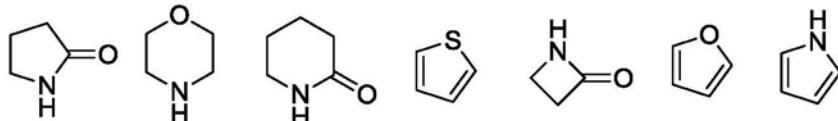


- [0222] 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NETBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SET、-SPr、-SBu)、羧基 (诸如-COOH) 和/或酯 (诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu) 的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(O)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0223] 在式I的一些实施方案中,R₃选自



[0224]



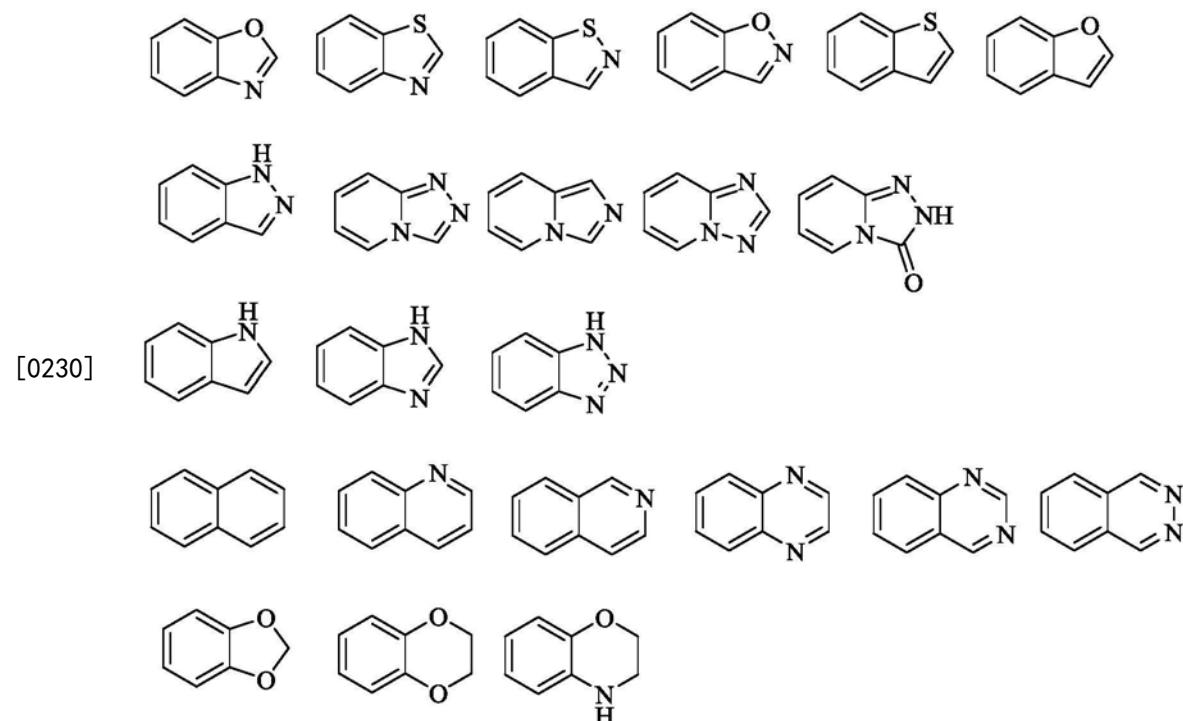
[0225] 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NH*t*Bu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEt*t*Bu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr) 和羧基(诸如-COOH)的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺和-SO₂烷基(C₁-C₄)可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0226] 在式I的一些实施方案中,R₃为异噁唑或吡唑,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NH*t*Bu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEt*t*Bu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(O)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄)和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0227] 在式I的一些实施方案中,R₃选自5-6元碳环,诸如取代的或未取代的苯基环。

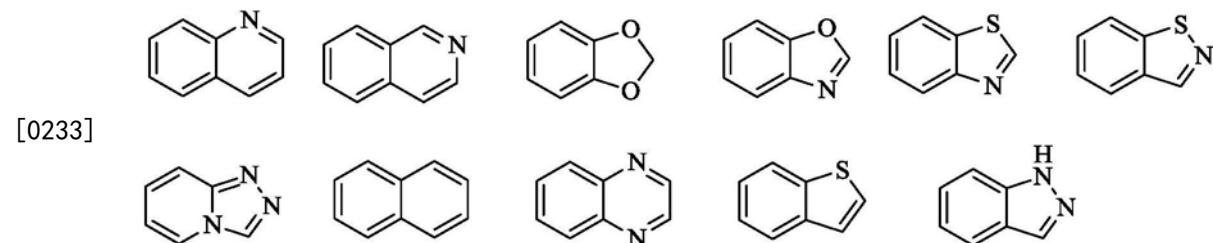
[0228] 在式I的一些实施方案中,R₃为异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苯基,所述基团任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NH*t*Bu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEt*t*Bu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(O)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄)和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0229] 在式I的某些实施方案中,R₃选自



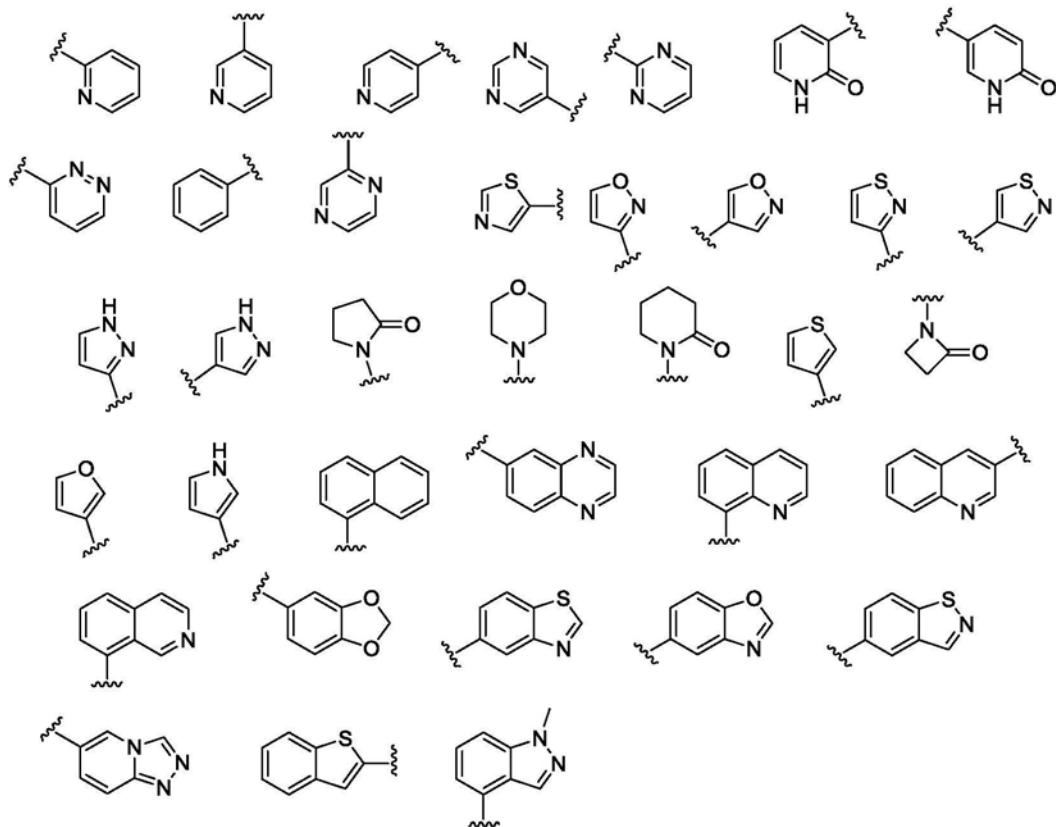
[0231] 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NH*t*Bu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NET*t*Bu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基 (诸如-COOH) 和/或酯 (诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu) 的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(O)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0232] 在式I的一些实施方案中,R₃选自



[0234] 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NH*t*Bu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NET*t*Bu、-NHC(O)NH烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr) 和羧基 (诸如-COOH) 的基团取代,其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺和-SO₂烷基(C₁-C₄) 可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧化、和/或硫代-氧化取代。

[0235] 在式I的某些实施方案中,R₃选自

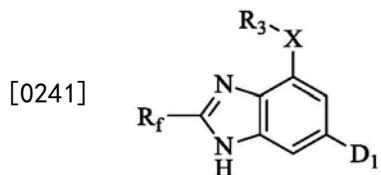


[0237] 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁–C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁–C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-SO₂烷基(C₁–C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr) 和羧基(诸如-COOH)的基团取代,其中所述烷基(C₁–C₄)、烷氧基(C₁–C₄)、氨基、酰胺和-SO₂烷基(C₁–C₄) 可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、-O代、和/或硫代-O代取代。

[0238] 在式I的其它实施方案中,-X-R₃选自-NH芳基。

[0239] 在式I的一些实施方案中,R₃为吡啶基。

[0240] 在式I的某些实施方案中,A-B双环选自



[0242] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、-NH₂、-OH、烷基(C₁–C₆)、硫代烷基(C₁–C₆) 和烷氧基(C₁–C₆)。

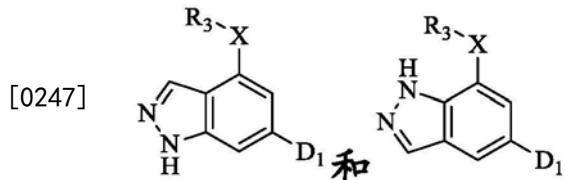
[0243] D₁为异噁唑或吡唑,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁–C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁–C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu、-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NH₂、-C(O)NET₂、-C(O)NiPr、-C(O)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-SO₂烷基(C₁–C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr) 和羧基(诸如-COOH)的基团取代,其中所述烷基(C₁–C₄)、烷氧基(C₁–C₄)、氨基、酰胺和-SO₂烷基(C₁–C₄) 可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、-O代、和/或硫代-O代取代。

NiPr、-C(0)N(环戊基)、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(0)Et、-C(0)Pr)、-S(0)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(0)Me、-S(0)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH) 和/或酯(诸如-C(0)OMe、-C(0)OEt、-C(0)OBu) 的基团取代, 其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(0)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧代、和/或硫代-氧代取代;

[0244] X任选地存在, 且如果存在的话, 选自-(NH)-、-O-、-NHCR_xR_y-、-NHSO₂-、-CR_xR_yNH-、或-NH₂且R₃不存在; 以及

[0245] R₃选自5-6元碳环和杂环, 诸如异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苯基, 所述基团任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(0)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(0)Me、-NHC(0)Et、-C(0)NHMe、-C(0)NH₂、-C(0)NEt₂、-C(0)NiPr、-C(0)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(0)Et、-C(0)Pr)、-S(0)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(0)Me、-S(0)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH) 和/或酯(诸如-C(0)OMe、-C(0)OEt、-C(0)OBu) 的基团取代, 其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(0)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧代、和/或硫代-氧代取代。

[0246] 在式I的某些实施方案中, A-B双环选自



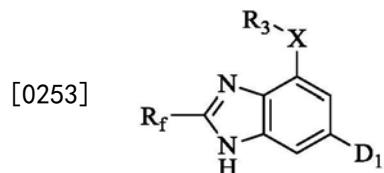
[0248] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氚、-NH₂、-OH、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆) 和烷氧基(C₁-C₆);

[0249] D₁为异噁唑或吡唑, 其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、-OH、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(0)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(0)Me、-NHC(0)Et、-C(0)NHMe、-C(0)NH₂、-C(0)NEt₂、-C(0)NiPr、-C(0)N(环戊基))、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(0)Et、-C(0)Pr)、-S(0)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(0)Me、-S(0)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH) 和/或酯(诸如-C(0)OMe、-C(0)OEt、-C(0)OBu) 的基团取代, 其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(0)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄) 和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧代、和/或硫代-氧代取代;

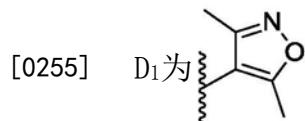
[0250] X任选地存在, 且如果存在的话, 选自-(NH)-、-NHCR_xR_y-、-NHSO₂-、-CR_xR_yNH-、或-NH₂且R₃不存在;

[0251] R_3 选自5-6元碳环和杂环,诸如异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苯基,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、 $-OH$ 、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu-NMe_2$ 、 $NMeEt$ 、 $-NET_2$ 、 $-NETBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NET_2$ 、 $-C(O)NiPr$ 、 $-C(O)N(环戊基)$)、 $-CF_3$ 、CN、 $-OCF_3$ 、 $-N_3$ 、酮 (C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、 $-硫代烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$)、羧基 (诸如 $-COOH$) 和/或酯 (诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$) 的基团取代,其中所述烷基 (C_1-C_4)、烷氧基 (C_1-C_4)、氨基、酰胺、酮 (C_1-C_4)、 $-S(O)烷基$ (C_1-C_4)、 $-SO_2烷基$ (C_1-C_4)、 $-硫代烷基$ (C_1-C_4) 和酯可任选地被F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代、和/或硫代-氧代取代。

[0252] 在式I的某些实施方案中,A-B双环选自



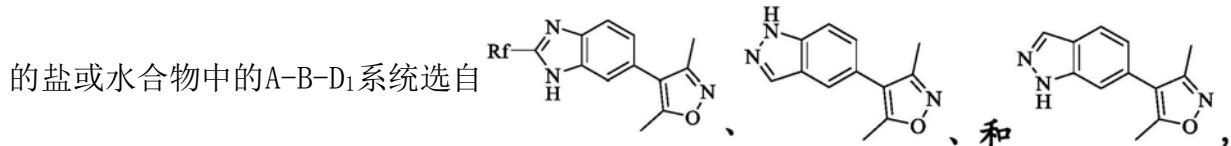
[0254] 其可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:氘、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、烷基 (C_1-C_6)、硫代烷基 (C_1-C_6) 和烷氧基 (C_1-C_6)。



[0256] X 不存在;

[0257] R_3 选自5-6元碳环和杂环,诸如但不限于,异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苯基,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基 (C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、 $-OH$ 、烷氧基 (C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu-NMe_2$ 、 $NMeEt$ 、 $-NET_2$ 、 $-NETBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NET_2$ 、 $-C(O)NiPr$ 、 $-C(O)N(环戊基)$)、 $-CF_3$ 、CN、 $-OCF_3$ 、 $-N_3$ 、酮 (C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、 $-硫代烷基$ (C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$)、羧基 (诸如 $-COOH$) 和/或酯 (诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$) 的基团取代,其中所述烷基 (C_1-C_4)、烷氧基 (C_1-C_4)、氨基、酰胺、酮 (C_1-C_4)、 $-S(O)烷基$ (C_1-C_4)、 $-SO_2烷基$ (C_1-C_4)、 $-硫代烷基$ (C_1-C_4) 和酯可任选地被F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代、和/或硫代-氧代取代。

[0258] 在式I的某些实施方案中,式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受



[0259] 其中A-B双环系统可任选地别一个或多个独立地选自氘、-NH₂、-OH、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆)的基团取代。

[0260] X不存在；

[0261] R₃选自5-6元碳环和杂环，诸如但不限于，异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苯基，其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄)（诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基）、-OH、烷氧基(C₁-C₄)（诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基）、氨基（诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH*i*Pr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NetBu、-NHC(0)NH烷基）、卤素（诸如F、Cl）、酰胺（诸如-NHC(0)Me、-NHC(0)Et、-C(0)NHMe、-C(0)NH₂、-C(0)NEt₂、-C(0)NiPr、-C(0)N(环戊基)）、-CF₃、CN、-OCF₃、-N₃、酮(C₁-C₄)（诸如乙酰基、-C(0)Et、-C(0)Pr）、-S(0)烷基(C₁-C₄)（诸如-S(0)Me、-S(0)Et）、-SO₂烷基(C₁-C₄)（诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr）、-硫代烷基(C₁-C₄)（诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu）、羧基（诸如-COOH）和/或酯（诸如-C(0)OMe、-C(0)OEt、-C(0)OBu）的基团取代，其中所述烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、氨基、酰胺、酮(C₁-C₄)、-S(0)烷基(C₁-C₄)、-SO₂烷基(C₁-C₄)、-硫代烷基(C₁-C₄)和酯可任选地被F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OMe、-SMe、氧代、和/或硫代-氧代取代。

[0262] 在式I的一些实施方案中，式I化合物选自：

- [0263] 4,4'- (1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0264] 3- (6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 苄腈；
- [0265] 4,4'- (喹唑啉-2,4-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0266] N-苄基-6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0267] N-苄基-2- (3,5-二甲基异噁唑-4-基) 喹唑啉-4-胺；
- [0268] 4,4'- (2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0269] 6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0270] 4,4'- (咪唑并[1,2-a]吡啶-6,8-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0271] 3,5-二甲基-4- (4- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；
- [0272] 4,4'- (咪唑并[1,2-a]吡嗪-6,8-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0273] 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮；
- [0274] 2- (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6,7-二甲氧基-N-苯基喹唑啉-4-胺；
- [0275] 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
- [0276] 3,5-二甲基-4- (6- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基) 异噁唑；
- [0277] 6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
- [0278] 3,5-二甲基-4- (4- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑；

- [0279] 4,4'-(^{1,2,4}三唑并[1,5-a]吡啶-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0280] 4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0281] 3,5-二甲基-4-(4-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0282] 3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0283] 4,4'-(1H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0284] 3,5-二甲基-4-(4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0285] 3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0286] N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
- [0287] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0288] 3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0289] 3,5-二甲基-4-(4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0290] 1-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺；
- [0291] 3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0292] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0293] N-苄基-4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0294] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0295] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0296] 4,4'-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0297] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0298] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯甲酰胺；
- [0299] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0300] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0301] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0302] N-(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0303] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0304] N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺；
- [0305] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0306] N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基异噁唑-3-胺；
- [0307] 4,4'-(2-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0308] 4,4'-(2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0309] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0310] 4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0311] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0312] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)

异噁唑；

- [0313] 4-(4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0314] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-7-(3-甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；
- [0315] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0316] 4,4'--(1-甲基-1H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0317] 4,4'--(2-甲基-2H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0318] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啶-2(1H)-酮；
- [0319] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；
- [0320] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；
- [0321] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0322] 4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0323] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异烟腈；
- [0324] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0325] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0326] N-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯基)乙酰胺；
- [0327] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0328] 4-(4-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0329] 4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-N,3-二甲基异噁唑-5-甲酰胺；
- [0330] 5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-甲基吡啶-2-胺；
- [0331] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(甲磺酰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0332] 3,5-二甲基-4-(7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；
- [0333] 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苄腈；
- [0334] 4-(4-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0335] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；
- [0336] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0337] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酸；
- [0338] 4,4'--(2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；

- [0339] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0340] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0341] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0342] 4-(4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0343] 4-(2-乙氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0344] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啶-2-胺；
[0345] 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-氟苄腈；
[0346] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0347] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0348] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0349] 4,4'-(1H-吲唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0350] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0351] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(邻甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0352] 4-(4-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0353] 4-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0354] 4-(4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0355] 4,4'-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0356] 2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-氟苄腈；
[0357] 4,4'-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0358] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0359] 4-(4-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0360] 4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0361] 5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4,6-二甲基嘧啶-2-胺；
[0362] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
[0363] 5,7-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基苯并[d]噁唑；
[0364] N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲氧基苯磺酰胺；
[0365] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0366] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0367] 4-(4-(5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0368] 4-(4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

- [0369] 4-(4-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0370] 4-(4-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0371] 4-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0372] 4-(4-(异喹啉-8-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0373] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-8-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0374] 4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0375] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(5-甲基噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0376] 4-(4-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0377] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
[0378] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
[0379] 4-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0380] 4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0381] 3,5-二甲基-4-(7-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；
[0382] 4-(7-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0383] 1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-甲基吡咯烷-2-酮；
[0384] 1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)哌啶-2-酮；
[0385] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；
[0386] 4-(4-(苯并[d]噁唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0387] 4-(4-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0388] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；
[0389] 3,5-二甲基-4-(7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；
[0390] 3,5-二甲基-4-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；
[0391] 3,5-二甲基-4-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑；
[0392] 4-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0393] 4-(4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
[0394] 4-(4-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁

唑；

- [0395] 4,6-双(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；
- [0396] 2-甲基-4,6-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑；
- [0397] 4-(4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0398] 5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯并[d]噁唑；
- [0399] 4-(4-(苯并[d]异噁唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0400] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0401] 4,4'--(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3-甲基异噁唑)；
- [0402] 4,4'--(3-甲基-1H-吲哚-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0403] 2-甲基-4,6-双(4-甲基噁吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑；
- [0404] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0405] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0406] 4-(4-(2-氯苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0407] 4-(4-(苯并[b]噁吩-2-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0408] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0409] 1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环丁烷-2-酮；
- [0410] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0411] 6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；
- [0412] 2-((4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)乙醇；
- [0413] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；
- [0414] 4-(4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0415] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹喔啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0416] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0417] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0418] 4-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0419] 4-(4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0420] (E)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0421] 4,4'--(喹喔啉-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0422] 4,6-二(呋喃-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；
- [0423] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；

- [0424] 4-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0425] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0426] 2-甲基-4,6-二(1H-吡咯-3-基)-1H-苯并[d]咪唑；
- [0427] N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯甲酰胺；
- [0428] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0429] 4,6-双(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑；
- [0430] 5,5'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(2,4-二甲基噻唑)；
- [0431] 4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0432] 4-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0433] 4-(4-((4-甲氧基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0434] 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苄腈；
- [0435] 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吗啉；
- [0436] 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0437] 3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酸；
- [0438] 4,4'-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0439] 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-甲基吗啉；
- [0440] 4-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0441] 4,4'-(3-甲基-1H-吲唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0442] 4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0443] 3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0444] 3,5-二甲基-4-(1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；
- [0445] 3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0446] 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；
- [0447] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0448] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；

- [0449] 3,5-二甲基-4-(2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0450] 3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0451] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0452] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0453] 3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；
- [0454] 4,4'-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
- [0455] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯腈；
- [0456] 3,5-二甲基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；
- [0457] 3,5-二甲基-4-(2-(甲磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑；
- [0458] 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；
- [0459] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0460] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯腈；
- [0461] 3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0462] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0463] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0464] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯腈；
- [0465] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯腈；
- [0466] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯腈；
- [0467] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯腈；
- [0468] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；

- [0469] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；
- [0470] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺；
- [0471] 3-(2-(4-氨基哌啶-1-基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；
- [0472] 3-(2-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；
- [0473] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；
- [0474] N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0475] 3,5-二甲基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0476] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0477] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈；
- [0478] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈；
- [0479] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；
- [0480] (3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮；
- [0481] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0482] 3-(2-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0483] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0484] N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0485] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- [0486] 3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑；
- [0487] 3-氨基-5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；
- [0488] 4-(4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉；

- [0489] 4,4'-(5-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0490] 4,4'-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0491] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
[0492] 3,5-二甲基-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)异噁唑；
[0493] 4,4'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)；
[0494] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；和
[0495] 4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺，
[0496] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物。

[0497] 本发明的另一方面提供用于通过结合于溴结构域来抑制BET蛋白功能的方法，以及其在治疗和预防哺乳动物(例如，人)的疾病和病状中的用途，包括施用治疗有效量的式I的化合物。

[0498] 在一个实施方案中，由于BET抑制剂在体外对IL-6和IL-17转录的强效作用，式I的BET抑制剂化合物可用作IL-6和/或IL-17牵连在疾病中的炎症性病症的治疗剂。下列自身免疫性疾病由于IL-6和/或IL-17的显著作用而适于通过施用式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物抑制BET的治疗性作用：急性散播性脑脊髓炎(Ishizu,T.,等人，“CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis,”J Neuroimmunol 175(1-2):52-8 (2006))、无丙种球蛋白血症(Gonzalez-Serrano,M.E.,等人，“Increased Pro-inflammatory Cytokine Production After Lipopolysaccharide Stimulation in Patients with X-linked Agammaglobulinemia,”J Clin Immunol 32(5):967-74 (2012))、变应性疾病(McKinley,L.,等人，“TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice,”J Immunol 181(6):4089-97 (2008))、强直性脊柱炎(Taylan,A.,等人，“Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis,”Rheumatol Int 32(8):2511-5 (2012))、抗GBM/抗TBM肾炎(Ito, Y.,等人，“Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells,”Am J Kidney Dis 26(1):72-9 (1995))、抗磷脂综合征(Soltesz,P.,等人，“Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction,”Rheumatology (Oxford) 47(11):1628-34 (2008))、自身免疫性再生障碍性贫血(Gu,Y.,等人，“Interleukin(IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor-alpha in aplastic anaemia,”Br J Haematol 142(1):109-14 (2008))、自身免疫性肝炎(Zhao,L.,等人，“Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression,”PLoS One 6(4):e18909 (2011))、自身免疫性内耳疾病(Gloddekk,B.,等人，“Pharmacological influence on inner ear endothelial

cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss," *Adv Otorhinolaryngol* 59:75-83 (2002))、自身免疫性心肌炎(Yamashita,T.,等人, "IL-6-mediated Th17 differentiation through RORgammat is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis," *Cardiovasc Res* 91(4):640-8 (2011))、自身免疫性胰腺炎(Ni,J.,等人, "Involvement of Interleukin-17A in Pancreatic Damage in Rat Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis," *Inflammation* (2012))、自身免疫性视网膜病变(Hohki,S.,等人, "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses," *Exp Eye Res* 91(2):162-70 (2010))、自身免疫性血小板减少性紫癜(Ma,D.,等人, "Profile of Th17 cytokines(IL-17, TGF-beta, IL-6) and Th1 cytokine(IFN-gamma) in patients with immune thrombocytopenic purpura," *Ann Hematol* 87(11):899-904 (2008))、白塞氏病(Yoshimura,T.,等人, "Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis," *Rheumatology (Oxford)* 48(4):347-54 (2009))、大疱性类天疱疮(D'Auria,L., P.等人, "Cytokines and bullous pemphigoid," *Eur Cytokine Netw* 10(2):123-34 (1999))、卡斯特曼氏病(E1-Osta,H.E.和R.Kurzrock, "Castleman's disease:from basic mechanisms to molecular therapeutics," *Oncologist* 16(4):497-511 (2011))、乳糜泻(Lahdenpera,A.I.,等人, "Up-regulation of small intestinal interleukin-17 immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1 diabetes," *Clin Exp Immunol* 167(2):226-34 (2012))、丘-斯综合征(Fujioka,A.,等人, "The analysis of mRNA expression of cytokines from skin lesions in Churg-Strauss syndrome," *J Dermatol* 25(3):171-7 (1998))、克罗恩氏病(Holtta,V.,等人, "IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease," *Inflamm Bowel Dis* 14(9):1175-84 (2008))、科根综合征(Shibuya,M.,等人, "Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis," *Mod Rheumatol* (2012))、干眼综合征(De Paiva, C.S.,等人, "IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress," *Mucosal Immunol* 2(3):243-53 (2009))、自发性混合冷球蛋白血症(Antonelli, A.,等人, "Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia," *Arthritis Rheum* 60(12):3841-7 (2009))、皮肌炎(Chevrel,G.,等人, "Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis," *J Neuroimmunol* 137(1-2):125-33 (2003))、德维克氏病(Linhares,U.C.,等人, "The Ex Vivo Production of IL-6 and IL-21 by CD4(+) T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients," *J Clin Immunol* (2012))、脑炎(Kyburz,D.和M.Corr, "Th17 cells generated in the absence of TGF-beta induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer," *Expert Rev Clin Immunol* 7(3):283-5 (2011))、嗜酸细胞性食管炎(Dias,P.M.和G.Banerjee, "The Role of Th17/IL-17 on

Eosinophilic Inflammation,” J Autoimmun (2012))、嗜酸细胞性筋膜炎 (Dias, P.M. 和 G.Banerjee, “The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation,” J Autoimmun (2012))、结节性红斑 (Kahawita, I.P. 和 D.N. Lockwood, “Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum,” Trans R Soc Trop Med Hyg 102(4) :329-37 (2008))、巨细胞动脉炎 (Deng, J., 等人, “Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis,” Circulation 121 (7) :906-15 (2010))、肾小球性肾炎 (Ooi, J.D., 等人, “Review: T helper 17 cells:their role in glomerulonephritis,” Nephrology (Carlton) 15 (5) :513-21 (2010))、吉德帕斯丘综合征 (Ito, Y., 等人, “Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells,” Am J Kidney Dis 26 (1) :72-9 (1995))、具有多血管炎的肉芽肿病 (韦格纳氏) (Nakahama, H., 等人, “Distinct responses of interleukin-6 and other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener’s granulomatosis,” Intern Med 32 (2) :189-92 (1993))、格雷夫斯氏病 (Kim, S.E., 等人, “Increased serum interleukin-17 in Graves’ophthalmopathy,” Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250 (10) :1521-6 (2012))、格林-巴利综合征 (Lu, M.O. 和 J.Zhu, “The role of cytokines in Guillain-Barre syndrome,” J Neurol 258 (4) :533-48 (2011))、桥本氏甲状腺炎 (Figueroa-Vega, N., 等人, “Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto’s thyroiditis,” J Clin Endocrinol Metab 95 (2) :953-62 (2009))、溶血性贫血 (Xu, L., 等人, “Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia,” Exp Hematol (2012))、亨-舍二氏紫癜 (Jen, H.Y., 等人, “Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura,” Pediatr Allergy Immunol 22 (8) :862-8 (2011))、IgA肾病 (Lin, F.J., 等人, “Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy,” Scand J Clin Lab Invest 72 (3) :221-9 (2012))、包涵体肌炎 (Baron, P., 等人, “Production of IL-6 by human myoblasts stimulated with Abeta:relevance in the pathogenesis of IBM,” Neurology 57 (9) :1561-5 (2001))、I型糖尿病 (Belkina, A.C. 和 G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12 (7) :465-77 (2012))、间质性膀胱炎 (Lamale, L.M., 等人, “Interleukin-6,histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for 间质性膀胱炎,” Urology 68 (4) :702-6 (2006))、川崎病 (Jia, S., 等人, “The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease,” Clin Exp Immunol 162 (1) :131-7 (2010))、白细胞破碎性血管炎 (Min, C.K., 等人, “Cutaneous leucoclastic vasculitis (LV) following bortezomib therapy in a myeloma patient;association with pro-inflammatory cytokines,” Eur J Haematol 76 (3) :265-8 (2006))、扁平苔癣 (Rhodus, N.L., 等人, “Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone,” Oral Dis 12 (2) :112-6 (2006))、狼疮 (SLE) (Mok, M.Y., 等人, “The relation of interleukin 17(IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease

activity in systemic lupus erythematosus,”J Rheumatol 37(10):2046-52(2010)）、显微镜下多血管炎(Muller Kobold,A.C.,等人,“In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis,”Clin Exp Rheumatol 17(4):433-40(1999))、多发性硬化(Jadidi-Niaragh,F. 和 Mirshafiey A.,“Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis,”Scand J Immunol 74(1):1-13(2011))、重症肌无力(Aricha,R.,等人,“Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis,”J Autoimmun 36(2):135-41(2011))、肌炎(Chevrel,G., 等人,“Interleukin-17 increases the effects of IL-1beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis,”J Neuroimmunol 137(1-2):125-33(2003))、视神经炎(Icoz,S.,等人,“Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients,”Int J Neurosci 120(1):71-5(2010))、天疱疮(Lopez-Robles,E.,等人,“TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus,”Int J Dermatol 40(3):185-8(2001))、POEMS综合征(Kallen, K.J.,等人,“New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options?”Expert Opin Investig Drugs 8(9):1327-49(1999))、结节性多动脉炎(Kawakami,T.,等人,“Serum levels of interleukin-6 in patients with cutaneous polyarteritis nodosa,”Acta Derm Venereol 92(3):322-3(2012))、原发性胆汁性肝硬化(Harada,K.,等人,“Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis,”Clin Exp Immunol 157(2):261-70(2009))、银屑病(Fujishima,S.,等人,“Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis,”Arch Dermatol Res 302(7):499-505(2010))、银屑病性关节炎(Raychaudhuri,S.P.,等人,IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis,”Mol Cell Biochem 359(1-2):419-29(2012))、坏疽性脓皮病(Kawakami,T.,等人,“Reduction of interleukin-6, interleukin-8, and anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis,”Am J Gastroenterol 104(9):2363-4 (2009))、复发性多软骨炎(Kawai,M.,等人,“Sustained response to tocilizumab,anti-interleukin-6 receptor antibody,in two patients with refractory relapsing polychondritis,”Rheumatology (Oxford) 48(3):318-9 (2009))、类风湿性关节炎(Ash,Z.和P.Emery,“The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis,”Expert Opin Biol Ther, 12(9):1277-89(2012))、结节病(Belli,F.,等人,“Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases,”Int J Immunopathol Pharmacol 13(2):61-67(2000))、硬皮病(Radstake,T.R.,等人,“The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma

distinguishes SSc phenotypes," PLoS One, 4 (6) : e5903 (2009))、舍格伦综合征 (Katsifis, G.E., 等人, "Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis," Am J Pathol 175 (3) : 1167-77 (2009))、高安动脉炎 (Sun, Y., 等人, "MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis," Int J Cardiol 156 (2) : 236-8 (2012))、横贯性脊髓炎 (Graber, J.J., 等人, "Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis," J Neuroimmunol 196 (1-2) : 124-32 (2008))、溃疡性结肠炎 (Mudter, J. 和 M.F. Neurath, "IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance," Inflamm Bowel Dis 13 (8) : 1016-23 (2007))、葡萄膜炎 (Haruta, H., 等人, "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only Th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis," Invest Ophthalmol Vis Sci 52 (6) : 3264-71 (2011))、以及白癜风 (Bassiouny, D.A. 和 O. Shaker, "Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo," Clin Exp Dermatol 36 (3) : 292-7115. (2011))。因此,本发明包括式I的化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物;包含一种或多种那些化合物的药物组合物;以及使用用于治疗这些疾病的那些化合物或组合物的方法。

[0499] 特征在于促炎性细胞因子(包括IL-6、MCP-1和IL-17)的表达增加的急性和慢性(非自身免疫性)炎症性疾病也将适合于治疗性BET抑制。这些包括但不限于,窦炎(Bradley, D.T. 和 S.E. Kountakis, "Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis," Laryngoscope 115 (4) : 684-6 (2005))、肺炎(Besnard, A.G., 等人, "Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation" J Mol Cell Biol 4 (1) : 3-10 (2012))、骨髓炎(Yoshii, T., 等人, "Local levels of interleukin-1beta, -4, -6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus," Cytokine 19 (2) : 59-65 2002)、胃炎(Bayraktaroglu, T., 等人, "Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori-associated gastritis," Mediators Inflamm 13 (1) : 25-8 (2004))、肠炎(Mitsuyama, K., 等人, "STAT3 activation via interleukin 6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice," Gut 55 (9) : 1263-9. (2006))、龈炎(Johnson, R.B., 等人, "Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease," J Periodontol 75 (1) : 37-43 (2004))、阑尾炎(Latif, S.Q., 等人, "Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay," J Pediatr Surg 39 (10) : 1548-52 (2004))、肠易激综合症(Ortiz-Lucas, M., 等人, "Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines," Rev Esp Enferm Dig 102 (12) : 711-7 (2010))、组织移植物排斥(Kappel, L.W., 等人, "IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease," Blood 113 (4) : 945-52 (2009))、慢性阻塞性肺病(COPD) (Traves, S.L. 和 L.E. Donnelly, "Th17

cells in airway diseases,” Curr Mol Med 8(5) :416–26 (2008))、败血病休克(中毒性休克综合征、SIRS、细菌性败血症等) (Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468(7327) :1119–23 (2010))、骨关节炎(Chen, L., 等人, “IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis,” Osteoarthritis Cartilage 19(6) :711–8 (2011))、急性痛风(Urano, W., 等人, “The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis,” J Rheumatol 29(9) :1950–3 (2002))、急性肺损伤 (Traves, S.L. 和 L.E.Donnelly, “Th17 cells in airway diseases,” Curr Mol Med 8(5) :416–26 (2008))、急性肾衰竭(Simmons, E.M., 等人, “Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure,” Kidney Int 65(4) :1357–65 (2004))、烧伤(Paquet, P. 和 G.E.Pierard, “Interleukin-6 and the skin,” Int Arch Allergy Immunol 109(4) :308–17 (1996))、赫氏反应(Kaplanski, G., 等人, “Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis:elevated TNFalpha and IL-6 serum levels,” J Infect 37(1) :83–4 (1998))、以及与病毒感染相关的SIRS(Belkina, A.C. 和 G.V.Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12(7) :465–77 (2012))。因此,本发明包括式I的化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物;包含一种或多种那些化合物的药物组合物;以及使用用于治疗这些疾病的那些化合物或组合物的方法。

[0500] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化(MS)。存在针对BET抑制剂在RA和MS的临床前模型中的效用的强力专有数据。R. Jahagirdar, S.M. 等人, “An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis,” World Congress of Inflammation, Paris, France (2011) 。RA和MS两者的特征在于IL-6和IL-17炎性途径的调节异常(Kimura, A. 和 T.Kishimoto, “IL-6:regulator of Treg/Th17 balance,” Eur J Immunol 40(7) :1830–5 (2010))并且因此将对BET比抑制尤其敏感。在另一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物可用于治疗败血症和相关痛苦。BET比抑制已被证明在公开(Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” Nature 468(7327) :1119–23 (2010))和专有数据两者中的临床前模型中部分地通过抑制IL-6表达来抑制败血症的发展。

[0501] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗癌症。具有过度表达、易位、扩增或重排c-myc或其它 myc家族癌蛋白(MYCN,L-myc)的癌症是对BET抑制特别敏感的。Delmore, J.E., 等人, “BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,” Cell 146(6) :904–17 (2010) ;Mertz, J.A., 等人, “Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,” Proc Natl Acad Sci USA 108(40) :16669–74 (2011) 。这些癌症包括但不限于, B急性淋巴细胞白血病、伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病、非典

型类癌肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、大细胞神经内分泌癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、结节性黑色素瘤、浅表扩散性黑色素瘤、成神经细胞瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、肾透明细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤以及小细胞肺癌。Vita,M.和M.Henriksson, “The Myc oncprotein as a therapeutic target for human cancer,” *Semin Cancer Biol* 16(4) :318-30 (2006)。

[0502] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗由BET蛋白的异常调控(过度表达、易位等)引起的癌症。这些包括但不限于,NUT中线癌(Brd3或Brd4易位至nutlin 1基因) (French,C.A., “NUT midline carcinoma,” *Cancer Genet Cytogenet* 203 (1) :16-20 (2010))、B细胞淋巴瘤(Brd2过表达) (Greenwald,R.J., 等人, “E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,” *Blood* 103 (4) :1475-84 (2004))、非小细胞肺癌(BrdT过表达) (Grunwald,C., 等人, “Expression of multiple epigenetically regulated cancer/germline genes in nonsmall cell lung cancer,” *Int J Cancer* 118 (10) :2522-8 (2006))、食道癌和头颈部鳞状细胞癌(BrdT过表达) (Scanlan,M.J., 等人, “Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9,” *Cancer Lett* 150 (2) :55-64 (2000))、以及结肠癌(Brd4) (Rodriguez,R.M., 等人, “Aberrant epigenetic regulation of bromodomain BRD4 in human colon cancer,” *J Mol Med (Berl)* 90 (5) :587-95 (2012))。

[0503] 在一个实施方案中,因为BET抑制剂降低pTEFb至参与细胞增殖的基因的Brd依赖性募集,所以式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗依赖于pTEFb(Cdk9/细胞周期蛋白T)和BET蛋白来调控致癌基因的癌症。这些癌症包括但不限于,慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤(Tong,W.G., 等人, “Phase I and pharmacologic study of SNS-032,a potent and selective Cdk2,7, and 9 inhibitor,in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma,” *J Clin Oncol* 28 (18) :3015-22 (2010))、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和活化间变性大细胞淋巴瘤(Bellan,C., 等人, “CDK9/CYCLIN T1 expression during normal lymphoid differentiation and malignant transformation,” *J Pathol* 203 (4) :946-52 (2004))、成神经细胞瘤和原发性神经外胚层肿瘤(De Falco,G., 等人, “Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors,” *Cancer Biol Ther* 4 (3) :277-81 (2005))、横纹肌肉瘤(Simone,C. 和 A.Giordano, “Abrogation of signal-dependent activation of the cdk9/cyclin T2a complex in human RD rhabdomyosarcoma cells,” *Cell Death Differ* 14 (1) :192-5 (2007))、前列腺癌(Lee,D.K., 等人, “Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation,” *J Biol Chem* 276 (13) :9978-84 (2001))、以及乳腺癌(Bartholomeeusen,K., 等人, “BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient

release of P-TEFb from 7SK snRNP,”J Biol Chem(2012))。

[0504] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗其中BET应答基因如CDK6、Bcl2、TYR03、MYB和 hTERT上调的癌症。Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature 478 (7370) :529-33 (2011);Delmore,J.E.,等人,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”Cell 146 (6) :904-17 (2010)。这些癌症包括但不限于,胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、成胶质细胞瘤、腺样囊性癌、T细胞幼淋巴细胞白血病、恶性胶质瘤、膀胱癌、成神经管细胞瘤、甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、巴雷特氏腺癌、肝细胞癌、前列腺癌、早幼粒细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、小细胞肺癌以及肾癌。Ruden,M.和N.Puri,“Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,”Cancer Treat Rev (2012);Kelly,P.N.和A.Strasser,“The role of Bcl-2and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy”Cell Death Differ 18 (9) :1414-24 (2011);Uchida,T.,等人,“Antitumor effect of bcl-2antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human renal-cell carcinoma cells in vitro and in mice,”Mol Urol 5 (2) :71-8 (2001)。

[0505] 公开和专有数据已经显示BET抑制对各种癌症中的细胞增殖的直接作用。在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗针对其存在显示BET抑制对细胞增殖的直接作用的公开和(对于一些癌症)专有体内和/或体外数据的癌症。这些癌症包括NMC (NUT-中线癌)、急性骨髓性白血病(AML)、急性B成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、伯基特氏淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、多发性骨髓瘤、早幼粒细胞性白血病(PML)、以及非霍奇金氏淋巴瘤。Filippakopoulos,P.,等人,“Selective inhibition of BET bromodomains,”Nature 468 (7327) :1067-73 (2010);Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature 478 (7370) :529-33 (2011);Zuber,J.,等人,“RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,”Nature 478 (7370) :524-8 (2011);Miguel F.Segura,等人,“BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma,”Cancer Research.72 (8) :增刊1 (2012)。本发明化合物已表明BET抑制对以下癌症的体外细胞增殖的直接作用:成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、肺癌(NSCLC、SCLC)以及结肠癌。

[0506] 在一个实施方案中,由于BET抑制剂与其它癌症疗法之间的潜在协同作用或累加作用,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可与其它疗法、化学治疗剂或抗增殖剂组合以治疗人癌症和其它增生性病症。可在癌症治疗中与BET抑制剂组合的治疗剂的列表包括但不限于,ABT-737、阿扎胞苷(维达扎)、AZD1152(Barasertib)、AZD2281(奥拉帕尼)、AZD6244(司美替尼)、BEZ235、硫酸博莱霉素、硼替佐米(万珂)、白消安(马利兰)、喜树碱、顺铂、环磷酰胺(Clafen)、CYT387、阿糖胞苷(Ara-C)、达卡巴嗪、DAPT(GSI-IX)、地西他滨、地塞米松、多

柔比星(阿霉素)、依托泊昔、依维莫司(RAD001)、夫拉平度(Alvocidib)、Ganetespib (STA-9090)、吉非替尼(易瑞沙)、伊达比星、异环磷酰胺(Mitoxana)、IFNa2a (罗干扰素A)、美法仑(爱克兰)、Methazolastone(替莫唑胺)、二甲双胍、米托蒽醌(Novantrone)、紫杉醇、苯乙双胍、PKC412(米哚妥林)、PLX4032 (威罗菲尼)、泊马度胺(CC-4047)、泼尼松(Deltasone)、雷帕霉素、雷利米得(来那度胺)、卢佐替尼(INCB018424)、索拉非尼(瑞沙瓦)、SU11248(舒尼替尼)、SU11274、长春碱、长春新碱(安可平)、长春瑞滨(诺维本)、伏立诺他(SAHA)和WP1130(Degrasyn)。

[0507] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗良性增生和纤维化病症,包括良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑及脊髓肿瘤、眼睑及眼眶肿瘤、肉芽瘤、脂肪瘤、脑脊髓膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假脑瘤、皮脂溢角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带结节、息肉及囊肿、卡斯尔曼病、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿、青少年多发性息肉综合征、特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病、以及心肌纤维化。Tang,X等人,“Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis,”Am J Pathology in press (2013)。

[0508] 在一个实施方案中,由于式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物上调ApoA-1转录和蛋白质表达的能力(Mirguet,O.,等人,“From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151,”Bioorg Med Chem Lett 22(8): 2963-7 (2012); Chung, C.W.,等人,“Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains,”J Med Chem 54(11):3827-38 (2011)),它们可用于治疗通常与包括血脂异常、动脉粥样硬化、高胆固醇血症和代谢综合征相关的心血管疾病。(Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12(7):465-77 (2012); Denis, G.V.,“Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation,”Discov Med 10(55):489-99 (2010))。在另一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物可用于治疗特征在于ApoA-1的缺陷的非心血管疾病,包括阿尔茨海默氏病。Elliott,D.A.,等人,“Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders,”Clin Lipidol 51(4):555-573 (2010)。

[0509] 在一个实施方案中,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于患有胰岛素抗性和II型糖尿病的患者。Belkina,A.C.和G.V. Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,” Nat Rev Cancer 12(7):465-77 (2012); Denis, G.V.,“Bromodomain coactivators in cancer,obesity,type 2 diabetes, and inflammation,”Discov Med 10(55):489-99 (2010); Wang,F.,等人,“Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes,”Biochem J 425(1):71-83 (2010); Denis,G.V.,等人,“An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis,” FEBS

Lett 584(15):3260-8 (2010)。BET抑制的抗炎作用将具有在减少与糖尿病和代谢性疾病相关的炎症方面的另外价值。Alexandraki,K.,等人,“Inflammatory process in type 2 diabetes:The role of cytokines,”Ann N Y Acad Sci 1084:89-117 (2006)。

[0510] 在一个实施方案中,由于式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物下调病毒启动子的能力,它们可用作与包括埃-巴二氏病毒 (EBV)、肝炎病毒(HBV、HCV)、卡波西肉瘤相关病毒(KSHV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、梅克尔细胞多瘤病毒以及人巨细胞病毒(CMV)的病毒相关的癌症的治疗剂。Gagnon,D.,等人,“Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4,”J Virol 83(9):4127-39 (2009); You,J.,等人,“Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes,”J Virol 80(18):8909-19 (2006); Palermo,R.D.,等人,“RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus,”PLoS Pathog 7(10):e1002334 (2011); Poreba,E.,等人,“Epigenetic mechanisms in virus-induced tumorigenesis,”Clin Epigenetics 2(2):233-47.2011。在另一个实施方案中,由于BET抑制剂在潜伏性T细胞感染和潜伏性单核细胞感染的模型中再活化HIV-1的能力,BET抑制剂可与抗逆转录病毒治疗剂组合用于治疗HIV。Zhu,J.,等人,“Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4,”Cell Rep (2012); Banerjee,C.,等人,“BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1,”J Leukoc Biol (2012); Bartholomeeusen,K.,等人,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP,”J Biol Chem (2012); Li,Z.,等人,“The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation,”Nucleic Acids Res (2012.)

[0511] 在一个实施方案中,由于表观遗传过程和含溴结构域蛋白在神经病症中的作用,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗疾病,包括但不限于,阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、双相性精神病症、精神分裂症、鲁-泰二氏综合征(Rubinstein-Taybi syndrome)以及癫痫。Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci 33(3):146-53 (2012); Muller,S.,等人,“Bromodomains as therapeutic targets,”Expert Rev Mol Med 13:e29 (2011)。

[0512] 在一个实施方案中,由于BRDT缺失或抑制对精子细胞发育的作用,式I的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用作可逆的男性避孕药。Matzuk,M.M.,等人,“Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception,”Cell 150(4):第673-684页 (2012); Berkovits,B.D.,等人,“The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is

required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatid,"Nucleic Acids Res 40(15):7162-75(2012)。

[0513] 药物组合物

[0514] 本公开的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种式I的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物。这些制剂包括适合用于口服、直肠、局部、经颊和胃肠外(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些。在任何给定情况下,最适合的施用形式将取决于所治疗的病状的程度和严重性并且取决于所使用的具体化合物的性质。

[0515] 适合用于口服施用的制剂可以呈现为离散单元,如各自含有预定量的本公开的化合物的胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂;粉剂或颗粒剂;含水液体或非水液体中的溶液剂或混悬剂;或水包油液体乳剂或油包水乳剂。如所指示,这类制剂可通过任何适合的制药学方法来制备,方法包括以下步骤:使作为活性化合物的本公开的至少一种化合物与载体或赋形剂(其可构成一种或多种辅助成分)结合。载体在与制剂的其它成分可相容的意义上必须是可接受的并且对接受者必须是无害的。载体可以是固体或液体或两者,并且可与作为活性化合物的本文所述的至少一种化合物一起配制在单位剂量制剂(例如,片剂)中,单位剂量制剂可含有约0.05重量%至约95重量%的至少一种活性化合物。其它药理活性物质也可存在,包括其它化合物。本公开的制剂可通过主要由混合组分组成的任何熟知制药学技术来制备。

[0516] 对于固体组合物来说,常规无毒固体载体包括例如,药用等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。液体药学上可施用的组合物可例如通过以下方式来制备,例如使如本文所述的本公开的至少一种活性化合物和任选的药物佐剂溶解或分散于赋形剂(例如像水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中以由此形成溶液或悬浮液。一般来说,适合的制剂可通过以下方式来制备:将本公开的至少一种活性化合物与液体或细碎固体载体或两者均匀地和密切地混合,并且然后(如果必要)使产物成形。例如,片剂可通过以下方式来制备:压制或模制可任选地与一种或多种辅助成分组合的本公开的至少一种化合物的粉末或颗粒。压制片剂可通过在适合的机器中压制可任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合的呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的本公开的至少一种化合物来制备。模制片剂可通过在适合的机器中模制来制备,在机器中本公开的至少一种化合物的粉末状形式用惰性液体稀释剂润湿。

[0517] 适合用于经颊(舌下)施用的制剂包括锭剂,锭剂包含在调味的基剂(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的本公开的至少一种化合物;和香锭剂,香锭剂包含在惰性基剂(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的至少一种化合物。

[0518] 适合用于胃肠外施用的本公开的制剂包含式I的至少一种化合物的无菌水性制剂或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐和水合物,制剂与预期接受者的血液大约等渗。这些制剂是经静脉内施用,但是还可通过皮下、肌内或皮内注射实现施用。这类制剂可方便地通过将本文所述的至少一种化合物与水混合并且使所得溶液无菌并与血液等渗来制备。根据本公开的可注射组合物可含有约0.1%w/w至约5%w/w的活性化合物。

[0519] 适合用于直肠施用的制剂被呈现为单位剂量栓剂。这些可通过使如本文所述的至少一种化合物与一种或多种常规固体载体(例如,可可脂)混合并且然后使所得混合物成形

来制备。

[0520] 适合用于局部涂覆至皮肤的制剂可采取软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体和赋形剂包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇以及其两种或更多种的组合。活性化合物(即,式I的至少一种化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐以及其水合物)通常以约0.1%w/w至约15%w/w(例如约0.5%至约2%)的组合物的浓度存在。

[0521] 所施用的活性化合物的量可取决于所治疗的受试者、受试者的体重、施用方式以及处方医师的判断。例如,给药时间表可涉及在约1 μ g至约1000mg的感知剂量下每日或每半日施用包封化合物。在另一个实施方案中,可采用间歇施用(如基于每月或每年)包封化合物的剂量。包封有助于可及作用部位并允许同时施用活性成分,从而在理论上产生协同作用。根据标准给药方案,医师将容易地确定最佳剂量,并且将能够容易地修改施用以实现这类剂量。

[0522] 本文公开的化合物或组合物的治疗有效量可通过化合物的治疗效力来测量。然而,剂量可根据患者的需要、所治疗的病状的严重性以及所使用的化合物而变化。在一个实施方案中,所公开的化合物的治疗有效量足以产生最大血浆浓度。初步剂量(如例如,根据动物测试所确定)和用于人施用的剂量的缩放是根据本领域公认实践来进行。

[0523] 在细胞培养物或实验动物中,可通过标准药学程序确定毒性和治疗功效,例如,用于测定LD₅₀(群体的50%致死剂量)和ED₅₀(群体的50%治疗有效剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率是治疗指数,并且它可被表示为比率LD₅₀/ED₅₀。优选表现出较大治疗指数的组合物。

[0524] 可在配制用于在人中使用的剂量范围中使用由细胞培养测定或动物研究获得的数据。在一种动物模型中实现的治疗有效剂量可使用本领域中已知的转换因子被转换用于在另一种动物(包括人)中使用(参见,例如, Freireich等人,Cancer Chemother. Reports 50 (4):219-244 (1966) 和等效表面积剂量因子的下表)。

[0525] 等效表面积剂量因子:

[0526]

至: 来自:	小鼠 (20 g)	大鼠 (150 g)	猴 (3.5 kg)	狗 (8 kg)	人 (60 kg)
小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
猴	4	2	1	3/5	1/3
狗	6	4	3/5	1	1/2
人	12	7	3	2	1

[0527] 化合物的剂量优选地在包括ED₅₀的具有极小毒性或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可取决于所采用的剂型和所利用的施用途径而在该范围内变化。一般来说,治疗有效量可随受试者的年龄、状况和性别以及受试者的医学病状的严重性变化。剂量可由医师

确定并且根据需要进行调整,以适应所观察到的治疗作用。

[0528] 在一个实施方案中,式I的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物与另一种治疗剂组合施用。其它治疗剂可提供相对于本公开化合物的单独施用的累加或协同值。治疗剂可以是例如,抑制素;PPAR激动剂,例如噻唑烷二酮或贝特类;烟酸、RVX、FXR或LXR 激动剂;胆汁酸再摄取抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;胆固醇合成抑制剂;胆固醇酯转运蛋白(CETP)、离子交换树脂;抗氧化剂;AcylCoA胆固醇酰基转移酶的抑制剂(ACAT抑制剂);酪氨酸磷酸激酶抑制剂(tyrophostine);基于磺酰脲类的药物;双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂;载脂蛋白E调节剂; HMG-CoA还原酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白;LDL-降低药物; HDL-升高药物;HDL增强剂;载脂蛋白A-IV和/或载脂蛋白基因的调节剂;或任何心血管药物。

[0529] 在另一个实施方案中,式I的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物与一种或多种抗炎剂组合施用。抗炎剂可包括免疫抑制剂、TNF抑制剂、皮质类固醇类、非类固醇抗炎药(NSAID)、改善疾病的抗风湿药物(DMARDs)等。示例性抗炎剂包括例如,强的松、甲基强的松龙(Medrol[®])、曲安西龙、甲氨蝶呤(Rheumatrex[®]、Trexall[®])、羟氯喹(Plaquenil[®])、柳氮磺吡啶(Azulfidine[®])、来氟米特(Arava[®])、依那西普(Enbrel[®])、英夫利昔单抗(Remicade[®])、阿达木单抗(Humira[®])、利妥昔单抗(Rituxan[®])、阿巴西普(Orencia[®])、白细胞介素-1、阿那白滞素(KineretTM)、布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、萘普生、阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、奥沙普秦、阿扎丙宗、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美汀、保泰松、羟布宗、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦或柳氮磺吡啶。

实施例

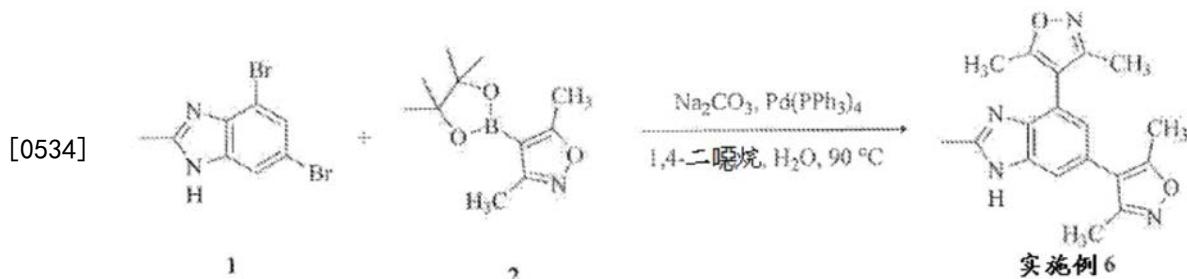
[0530] 一般方法:

[0531] 除非另有说明,否则试剂和溶剂按从商业供应商的原样使用。质子核磁共振光谱在Bruker AVANCE 300光谱仪上以300MHz或在Bruker AVANCE 500光谱仪中以500MHz获得。光谱以ppm(δ)单位给出并且耦合常数,J值均以赫兹(Hz)报道。四甲基硅烷用作¹H核磁共振的内标。质谱分析在Waters Aquity UPLC质谱仪上以ESI或APCI模式(适当时)、在Agilent 6130A质谱仪以ESI、APCI或MultiMode模式(适当时)或在Applied Biosystems API-150EX光谱仪上以ESI或APCI模式(适当时)进行。硅胶色谱通常在Teledyne Isco

CombiFlash[®] Rf 200系统或Teledyne Isco **CombiFlash[®]** Companion系统上进行。

[0532] 一般程序A:

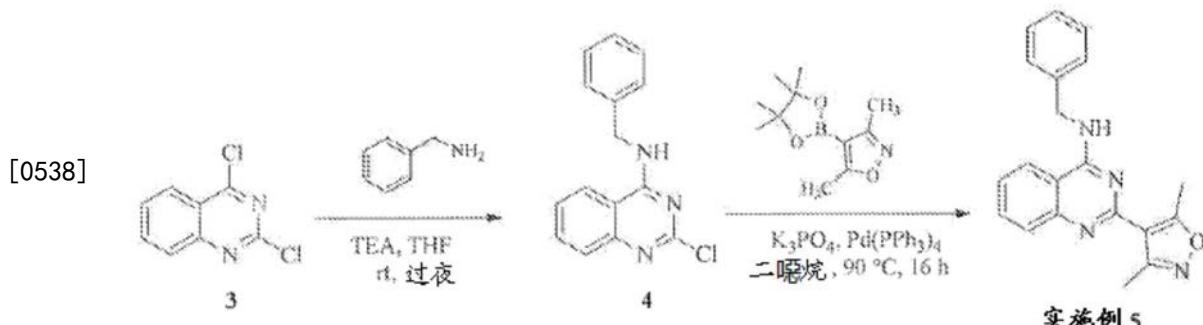
[0533] 4,4'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)(实施例化合物6)



[0535] 向1 (250mg, 0.86mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (2mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (540 mg, 2.41mmol)、碳酸钠 (180mg, 1.70mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (50mg, 0.043mmol)。反应混合物用氮气吹扫5min 并加热至90℃持续16h。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用盐水洗涤 (15mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为灰白色固体的实施例化合物6 (166mg, 60%) :¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.05 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 323 [M+H]⁺。

[0536] 一般程序B:

[0537] 制备N-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 喹唑啉-4-胺 (实施例化合物5)

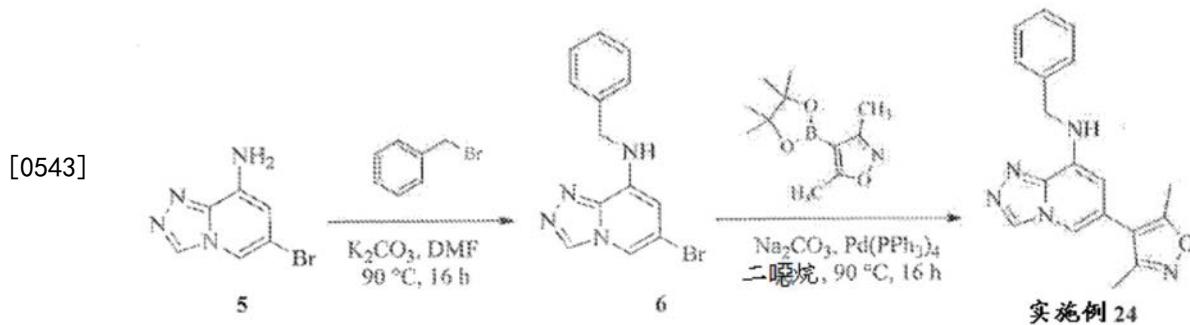


[0539] 步骤1:向3 (100mg, 0.50mmol) 于THF (2mL) 中的溶液加入三乙胺 (0.08mL, 0.6mmol) 和苄基胺 (53mg, 0.50mmol)。将混合物在室温搅拌 16h, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为黄色固体的4 (122mg, 90%) :ESI m/z 270 [M+H]⁺。

[0540] 步骤2:向4 (54mg, 0.20mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (67mg, 0.30 mmol)、磷酸钾 (85mg, 0.40mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (22mg, 0.02 mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热 16h。混合物用二氯甲烷 (30 mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×10mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的实施例化合物5 (54mg, 82%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 5H), 7.34-7.31 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.91 (d, J=5.0Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ESI m/z 331 [M+H]⁺。

[0541] 一般程序C:

[0542] 制备N-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺 (实施例化合物24)

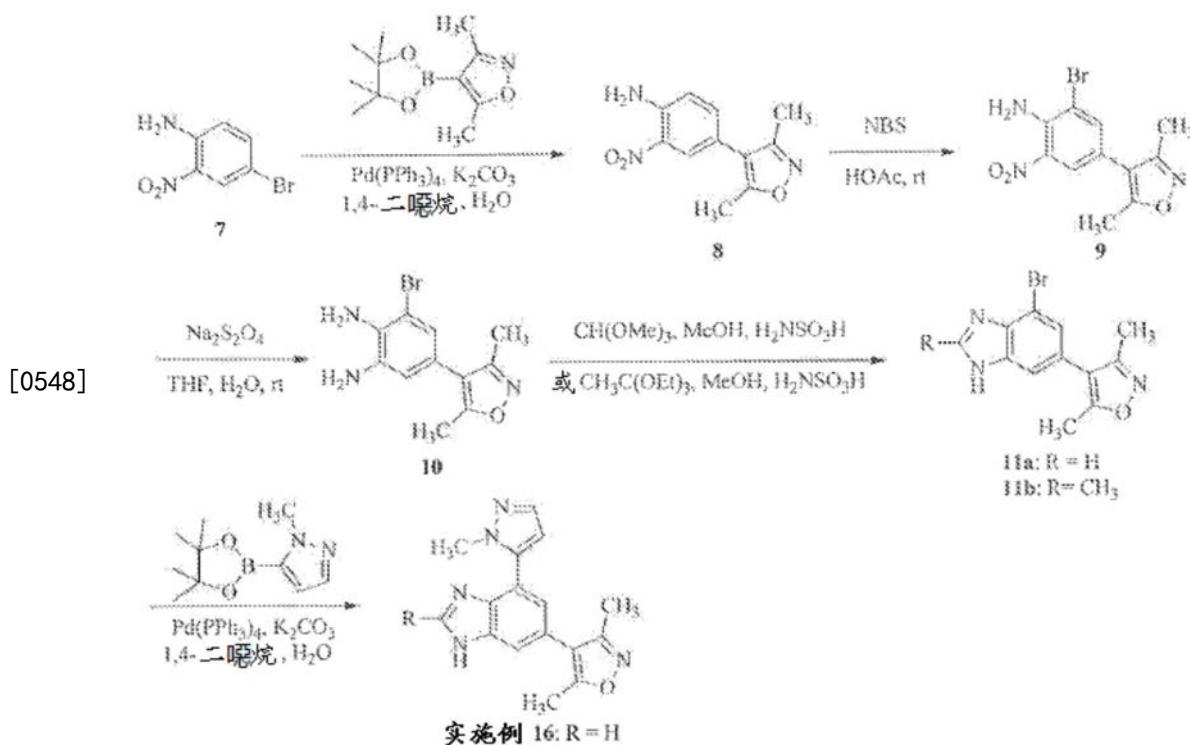


[0544] 步骤1: 向5 (86mg, 0.40mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液加入碳酸钾 (124mg, 0.9mmol) 和苄基溴 (68mg, 0.40mmol)。将混合物在密封管中于 90°C 加热16h。冷却至室温后，混合物滤过硅藻土柱塞，浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为白色固体的6 (41mg, 90%) : ESI m/z 303 [M+H]⁺。

[0545] 步骤2: 向6 (36mg, 0.20mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液加入3,5- 二甲基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (38mg, 0.14 mmol)、碳酸钠 (2.0M 于H₂O中, 0.1mL, 0.2mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (9mg, 0.01mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90°C 加热16h。混合物用二氯甲烷 (30mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×10mL)。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为白色固体的实施例化合物24 (11mg, 29%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 88.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 320 [M+H]⁺。

0546] 一般程序D:

[0547] 制备3,5-二甲基-4- (4- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) -1H-苯并[d]咪唑-6-基) 异噁唑 (实施例化合物16)



[0549] 步骤1: 向7 (1.00g, 4.61mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入3,5-

二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (1.23g, 5.53mmol)、碳酸钾 (1.27g, 9.22mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (266 mg, 0.231mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90°C加热16h。将反应混合物冷却至室温,浓缩并通过色谱(硅胶,0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为黄色固体的8 (950mg, 88%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 88.02 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.1Hz, 8.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 234 [M+H]⁺。

[0550] 步骤2:向8 (940mg, 4.03mmol) 于乙酸 (15mL) 中的溶液在0°C加入 N-溴琥珀酰亚胺 (753mg, 4.23mmol)。将反应升温至室温并搅拌16h。真空浓缩混合物。将残余物悬浮于热MeOH中,冷却至室温并用10% NaHCO₃水溶液碱化。混合物用水稀释且过滤。固体用水洗涤并真空干燥以提供为黄色固体的9 (1.10g, 87%):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 88.04 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.69 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 312 [M+H]⁺。

[0551] 步骤3:向9 (1.09g, 3.49mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的溶液加入于水 (15mL) 中的连二亚硫酸钠 (4.86g, 28.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h且在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH/水 (1:1, 150mL) 且固体通过在真空下去除MeOH来沉淀。过滤固体,用水洗涤并在真空下干燥以提供为黄色固体的10 (440mg, 45%):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 86.85 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.00-3.60 (bs, 2H), 3.60-3.30 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 282 [M+H]⁺。

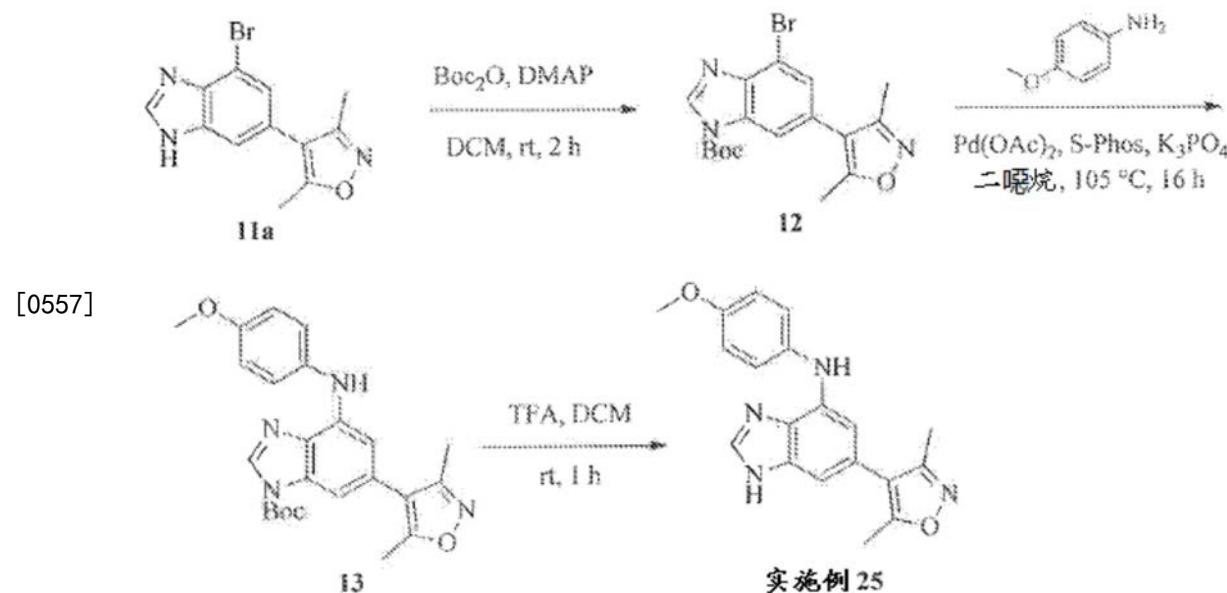
[0552] 步骤4:向10 (490mg, 1.74mmol) 于甲醇 (15mL) 中的溶液加入原甲酸三甲酯 (276mg, 2.61mmol) 和氨基磺酸 (9mg, 0.09mmol)。将反应物在室温搅拌5h。反应混合物用水 (50mL) 稀释,用NaHCO₃碱化并过滤。固体用水洗涤并真空干燥以得到为黄色固体的11a (440mg, 87%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 0.3H), 12.84 (s, 0.7H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 0.3H), 7.51 (s, 0.7H), 7.43 (s, 0.3H), 7.74 (s, 0.7H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 292 [M+H]⁺。

[0553] 11b通过按照与11a类似的方法使用原乙酸三乙酯来制备:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (br.s, 1H), 7.42 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0554] 步骤5:向11a (60mg, 0.21mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (66mg, 0.32mmol)、碳酸钾 (58mg, 0.42mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (12 mg, 0.011mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90°C加热16h。将反应混合物冷却至室温,浓缩且通过色谱(硅胶,0-20%乙酸乙酯/MeOH)纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物16 (49mg, 80%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.90-12.40 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90-7.50 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.54 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 294 [M+H]⁺。

[0555] 一般程序E:

[0556] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物25)



实施例 25

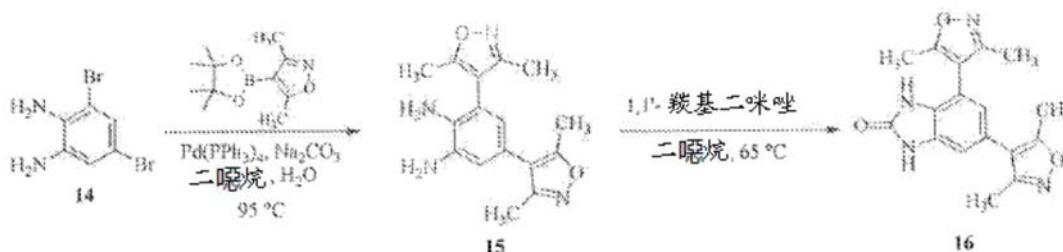
[0557] 步骤1: 向11a (1.30g, 4.47mmol) 于DCM (40mL) 中的悬浮液加入二碳酸二叔丁酯 (1.17g, 5.36mmol) 和DMAP (54mg, 0.45mmol)。将混合物在室温搅拌2h, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为白色泡沫的12 (1.64g, 94%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 88.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (s, 1H) .

[0558] 步骤2: 向12 (100mg, 0.25mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液加入4- 甲氧基苯胺 (61mg, 0.50mmol)、BINAP (31mg, 0.05mmol)、碳酸铯 (163 mg, 0.5mmol) 和乙酸钯 (17mg, 0.025mmol)。反应混合物用氮气吹扫五分钟且在 105°C 加热16h。混合物用二氯甲烷 (30mL) 稀释并用盐水洗涤 ($2 \times 10\text{mL}$)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为白色固体的13 (45mg, 42%) : ESI m/z 435 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

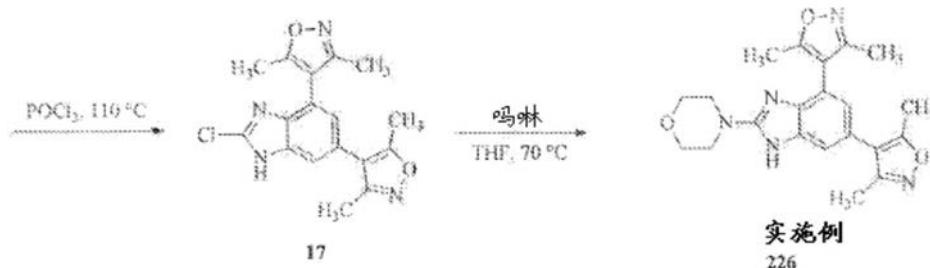
[0559] 步骤3: 向13 (45mg, 0.10mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液加入TFA (1 mL)。将反应混合物在室温搅拌1h。浓缩混合物, 用2N NaOH (3mL) 中和并用二氯甲烷萃取。萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-10%甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为白色固体的实施例化合物25 (8mg, 24%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 88.55 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 335 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0560] 一般程序F:

[0561] 制备4-(4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉(实施例化合物226)



[0563]



实施例

226

[0564] 步骤1: 向14 (2.67g, 10.08mmol) 于1,4-二噁烷 (80mL) 和水 (20mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (6.69g, 30.0mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (1.16mg, 1.0mmol) 和碳酸钠 (4.24g, 40.0mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在95°C加热16h。混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×50mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 40-90%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为灰白色固体的15 (1.71g, 57%) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 86.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.25 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

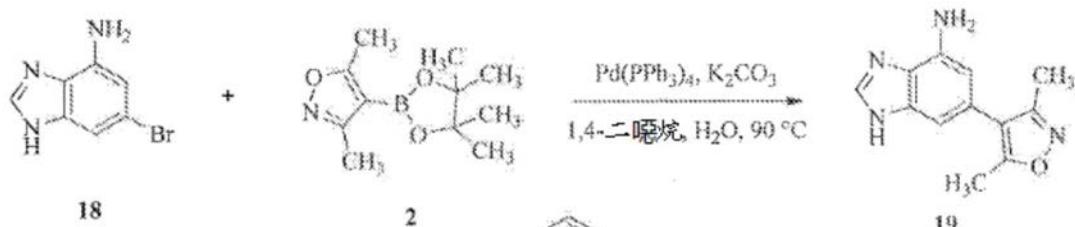
[0565] 步骤2: 向15 (1.27g, 4.26mmol) 于1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (897mg, 5.54mmol)。将反应物在65°C加热8h。将反应混合物冷却至室温且真空浓缩。通过用EtOAc研磨的纯化得到为白色固体的16 (910mg, 66%) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 325 [M+H]⁺。

[0566] 步骤3: 将16 (324mg, 1.0mmol) 于POCl₃ (5mL) 中的混合物在110 °C加热3h。浓缩反应混合物, 将残余物溶解于CH₂Cl₂ (100mL) 中并用饱和NaHCO₃ (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供为灰白色固体的17 (350mg, 100%) : ESI m/z 343 [M+ H]⁺。

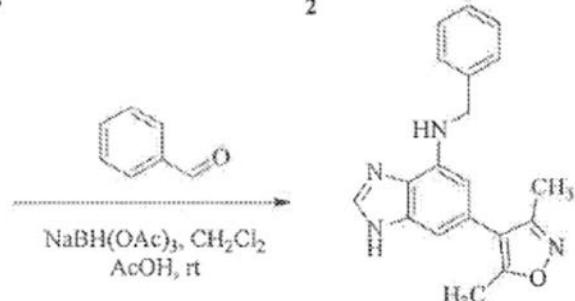
[0567] 步骤4: 向17 (103mg, 0.3mmol) 于THF (3mL) 中的溶液加入吗啉 (261 mg, 3.0mmol)。将反应混合物在70°C加热16h。将反应混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-5%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物226 (26mg, 22%) :¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 87.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.82 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.54 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 394 [M+H]⁺。

[0568] 一般程序G:

[0569] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物4)



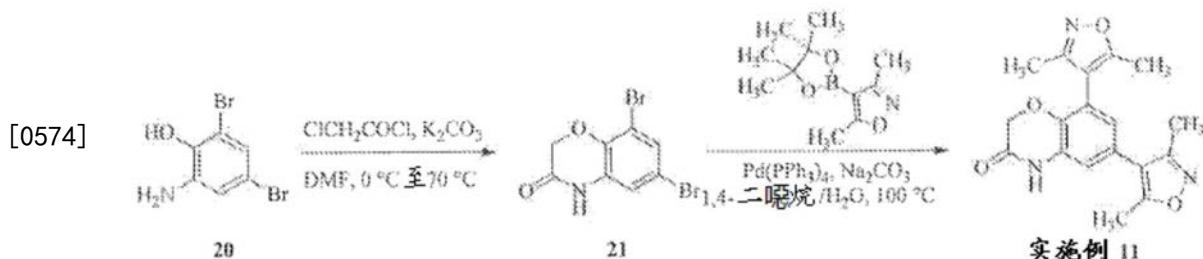
[0570]

**实施例 4**

[0571] 步骤1: 将18 (1.0g, 4.7mmol)、2 (4.5g, 6.6mmmol), K₂CO₃ (1.3g, 9.4mmol)、1,4-二噁烷 (48mL) 和水 (3.5mL) 的混合物用氮气脱气20分钟,之后添加四(三苯基膦)钯(0) (550mg, 0.94mmol)。将混合物在90℃加热 18小时,然后冷却至室温。粗反应混合物然后吸附到硅胶上并通过色谱(硅胶,0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为灰白色固体的19 (760mg, 68%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 229 [M+H]⁺。

[0572] 步骤2: 将实施例30 (600mg, 2.63mmol)、苯甲醛 (420mg, 3.95mmol)、AcOH (1mL) 和 CH₂Cl₂ (30mL) 的溶液在室温搅拌2小时。在4小时时间内分批加入NaBH(OAc)₃ (3.4g, 15.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌18 小时,然后用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液并将层分离。有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗反应混合物通过色谱(硅胶,0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。产物通过制备型HPLC (CH₃CN/H₂O) 进一步纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物4 (218mg, 26%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 88.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI m/z 319 [M+H]⁺。

[0573] 制备6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(实施例化合物11)

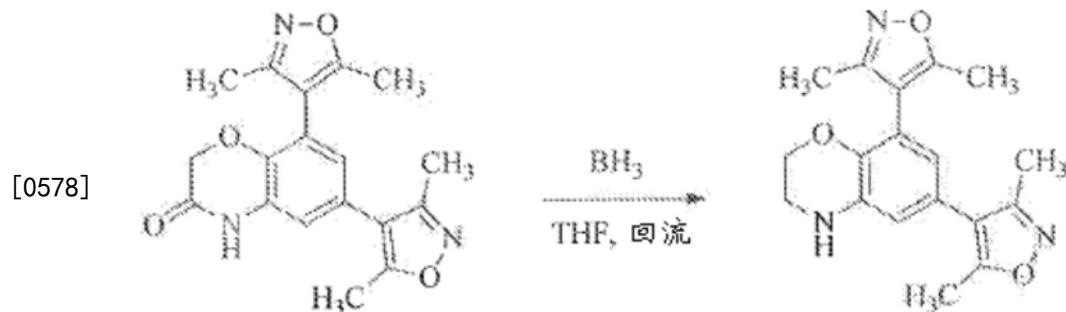
**实施例 11**

[0575] 步骤1: 向20 (2.13g, 7.98mmol) 和碳酸钾 (2.76g, 19.97mmol) 于DMF (50mL) 中的搅拌混合物于0℃在氮气下在30分钟内滴加2-氯乙酰氯 (0.904 g, 8.00mmol) 于1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液。反应混合物然后在0℃搅拌 1h且在70℃搅拌16h。冷却至室温后,反应混合物用乙酸乙酯 (400mL) 稀释,用水 (2×350mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。溶液经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化得到为褐色固体的21 (1.87g,

76%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H); MM m/z 306[M+H]⁺。

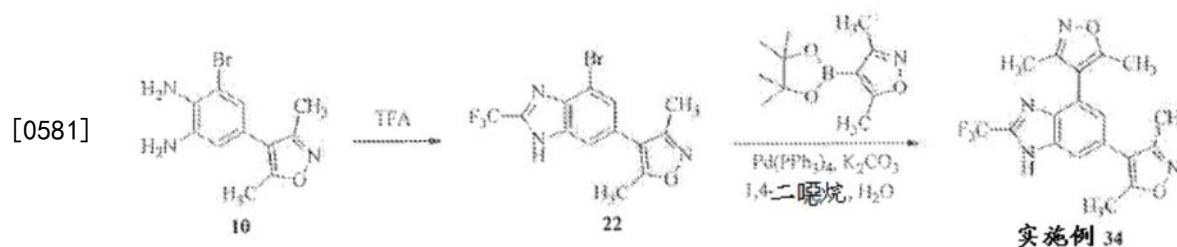
[0576] 步骤2: 将21 (522mg, 1.70mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (1.25g, 5.60mmol) 和碳酸钠 (890mg, 8.40 mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL)/水 (4mL) 中的搅拌混合物用氮气吹扫4分钟。加入四(三苯基膦)钯 (0) (236mg, 0.204mmol) 且将反应混合物在氮气气氛下于100℃搅拌16h。冷却至室温后, 将混合物与硅胶 (6g) 混合并浓缩。所得残余物通过色谱(硅胶, 0-60%乙酸乙酯/庚烷)纯化, 之后用二氯甲烷/庚烷研磨以提供为白色固体的实施例化合物11 (254mg, 44%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MM m/z 340[M+H]⁺。

[0577] 制备6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(实施例化合物13)



[0579] 步骤1: 向实施例化合物11 (188mg, 0.554mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液于室温在氮气下在5分钟内滴加硼烷溶液 (5.00mL, 1.0M于 THF中, 5.00mmol)。反应混合物然后在氮气气氛下回流8h。冷却至0℃后, 反应用甲醇 (25mL)、之后用盐酸水溶液 (1.0M, 10mL) 缓慢地淬灭。将混合物浓缩且所得残余物用饱和碳酸氢钠 (40mL) 缓慢地碱化。水相用二氯甲烷萃取 (50mL×2)。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-90%乙酸乙酯/庚烷)纯化, 之后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为灰白色固体的实施例化合物13 (145mg, 71%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MM m/z 326[M+H]⁺。

[0580] 制备4,4'-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)(实施例化合物34)

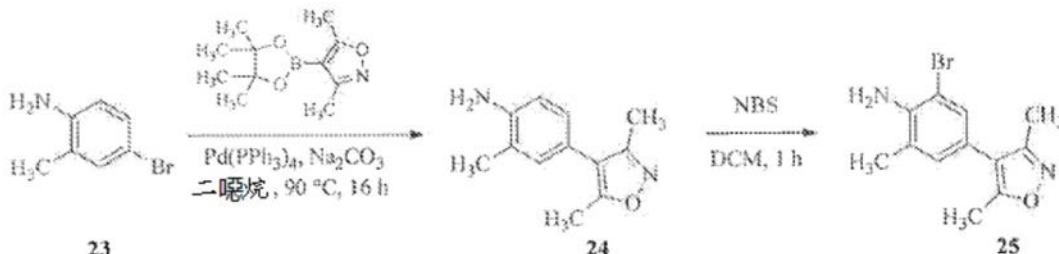


[0582] 步骤1: 将10 (75mg, 0.27mmol) 和三氟乙酸 (0.53mL) 的混合物在75 °C加热5小时。真空去除溶剂后, 获得为灰白色固体的22 (140mg): ESI MS m/z 360, 362[M+H]⁺。

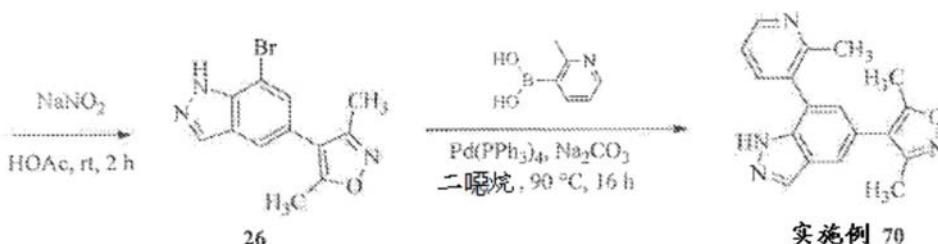
[0583] 步骤2: 使用一般程序D的步骤5, 替代采用3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑, 得到为灰白色固体的实施例化合物34: ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) 87.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MM m/z 377 [M+H]⁺。

[0584] 一般程序H:

[0585] 制备4,4'--(1H-吲唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物70)



[0586]



[0587] 步骤1: 向23 (1.86g, 10.0mmol) 于1,4-二噁烷 (50mL) 中的溶液加入 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (2.23g, 12.0mmol)、2M Na₂CO₃ (7.5mL, 15.0mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (577 mg, 0.5mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90°C加热16h。将混合物滤过硅藻土并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为黄色油的24 (1.72g, 85%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl₃) 86.93-6.92 (m, 2H), 6.76-6.75 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 203 [M+H]⁺。

[0588] 步骤2: 在室温向24 (315mg, 1.56mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液分批加入NBS (278mg, 1.56mmol)。1h后, 将反应混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为褐色固体的25 (152mg, 35%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl₃) 87.19 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 282 [M+H]⁺。

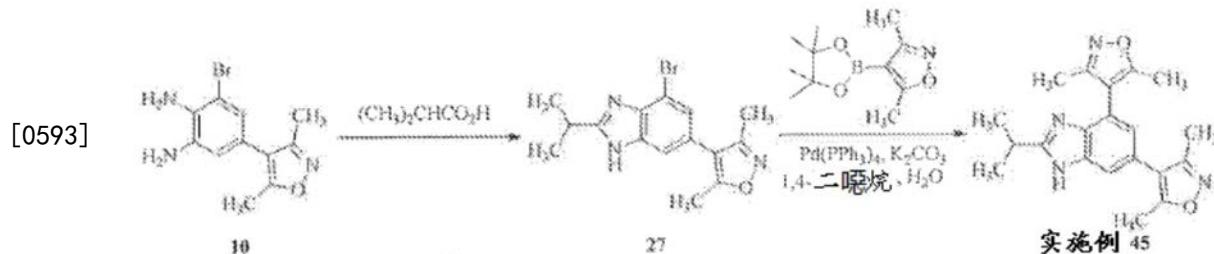
[0589] 步骤3: 在室温向25 (144mg, 0.5mmol) 于HOAc (2mL) 中的溶液分批加入NaNO₂ (140mg, 1.0mmol)。2h后, 加入6N NaOH以调节至pH ~10。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为褐色固体的26 (96mg, 66%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 88.22 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 293 [M+H]⁺。

[0590] 步骤4: 向26 (90mg, 0.31mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液加入(2- 甲基吡啶-3-基) 硼酸 (110mg, 0.46mmol)、2M Na₂CO₃ (0.31mL, 0.62mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (36mg, 0.031mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90 °C加热16h。混合物用二氯甲烷 (15mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×3mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为浅褐色固体的实施例化合物70 (51mg, 52%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 88.58-8.57 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.69 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35-

7.33 (m, 1H) , 7.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H) , 2.51 (s, 1H) , 2.46 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H) ; ESI m/z 305 [M+H]⁺。

[0591] 一般程序I:

[0592] 制备4,4'-(2-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物45)

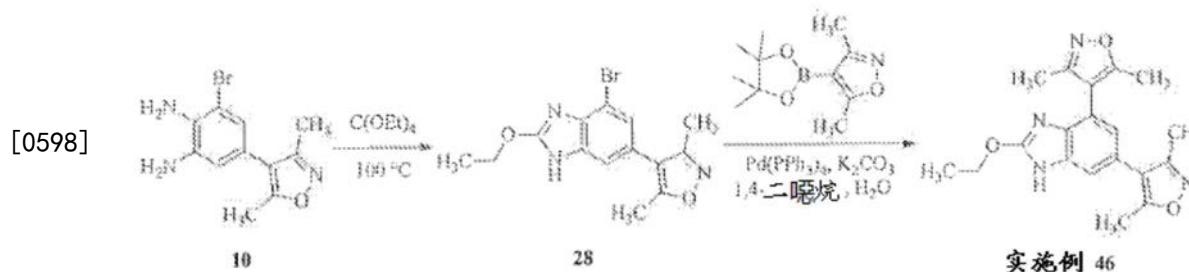


[0594] 步骤1: 将10 (75mg, 0.27mmol) 于异丁酸 (1.0mL) 中的混合物在130 °C 加热5h。将反应混合物在真空下浓缩且不经纯化即可用于下一步骤。

[0595] 步骤2:向27(粗品,0.27mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(90mg,0.41mmol)、碳酸钾(149mg,1.08mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(16 mg,0.014mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。将反应混合物冷却至室温,浓缩并通过色谱(硅胶,0-50%于己烷中的乙酸乙酯)纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC进一步混合以得到为灰白色固体的实施例化合物45(9mg,10%) :¹H NMR (500MHz,CD₃OD) δ 7.69 (d,J=1.4Hz,1H), 7.40 (d,J=1.4Hz,1H), 3.55-3.40 (m,1H), 2.46 (s,3H), 2.38 (s,3H), 2.30 (s,3H) 2.21 (s,3H), 1.53 (d,J=7.0Hz,6H);ESI m/z 351 [M+H]⁺。

[0596] 一般程序J:

[0597] 制备4,4'-(2-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物46)

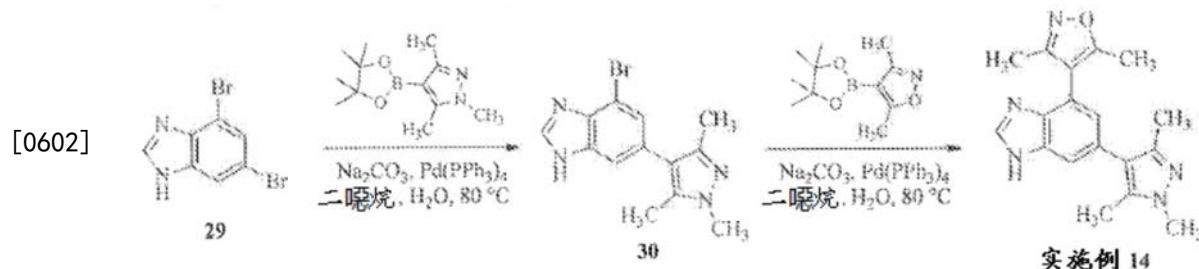


[0599] 步骤1: 将10 (200mg, 0.709mmol) 于四乙氧基甲烷 (340mg, 1.77mmol) 中的混合物于100°C加热4h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为黄色固体的28 (177mg, 74%) : ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.30-7.15 (m, 2H), 4.57 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.0Hz, 3H); ESI m/z 336 [M+H]⁺。

[0600] 步骤2:向28 (90, 0.27mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (90 mg, 0.41mmol)、碳酸钾 (74mg, 0.54mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (15mg, 0.013mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90°C加热16h。将反应混合物冷却至室温,浓缩并通过色谱(硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸

乙酯) 纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物46 (27mg, 29%) : ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.53 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.1Hz, 3H); ESI m/z 353 [M+H]⁺。

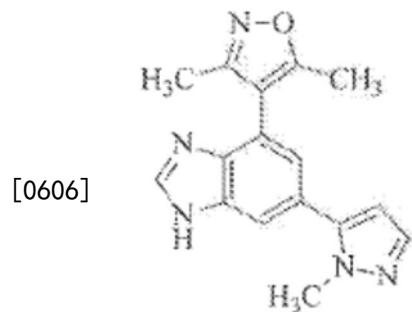
[0601] 制备3,5-二甲基-4-(6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异噁唑(实施例化合物14)



[0603] 步骤1: 向4,6-二溴-1H-苯并[d]咪唑29 (466mg, 1.69mmol) 于1,4-二噁烷 (25mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液加入1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1.0g, 4.23mmol)、碳酸钠 (360mg, 3.38mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (195mg, 0.17mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并通过硅藻土层过滤。浓缩滤液并通过色谱(硅胶, 0-10% CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化以提供为黄色固体的30 (87mg, 17%) : ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 88.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 307 [M+H]⁺。

[0604] 步骤2: 向4-溴-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑30 (87 mg, 0.29mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (127mg, 0.57 mmol)、碳酸钠 (60mg, 0.57mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (33mg, 0.029 mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。混合物用二氯甲烷 (10 mL) 稀释并通过硅藻土层过滤。浓缩滤液并通过色谱(硅胶, 0-10% CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化以提供为淡黄色固体的实施例化合物14 (32mg, 35%) : ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 88.23 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 6H); ESI m/z 322 [M+H]⁺。

[0605] 制备3,5-二甲基-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异噁唑(实施例化合物230)



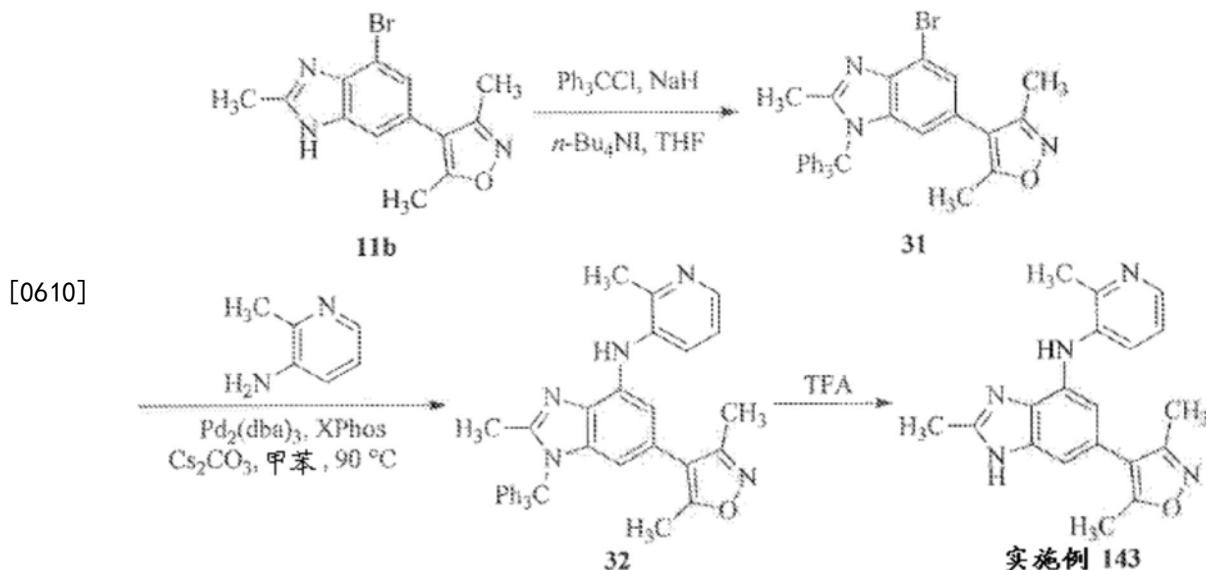
实施例 230

[0607] 实施例化合物230通过按照与用于制备实施例化合物14类似的方法使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来制备, 得到为灰白色固体的

产物:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (br.s, 1H), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 294 [M+H]⁺。

[0608] 一般程序K:

[0609] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物143)



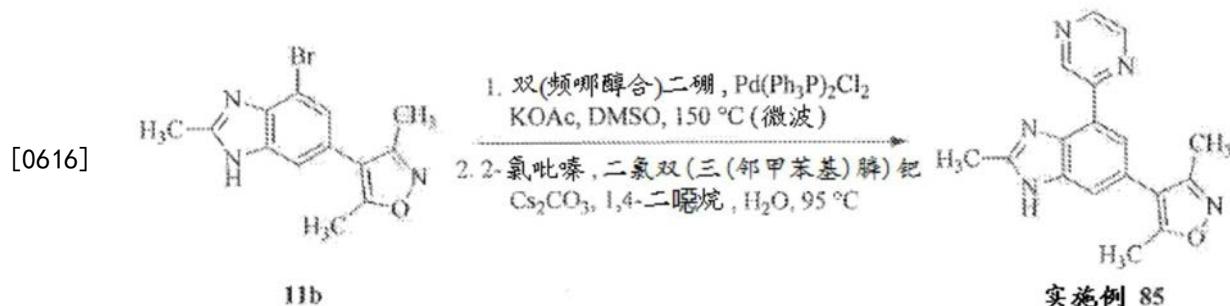
[0611] 步骤1:向11b (1.50g, 5.07mmol)于THF (100mL) 中的溶液在氮气下于室温加入NaH (243mg, 60%于矿物油中的分散体, 6.08mmol)。将混合物在室温搅拌30min并加入三苯甲基氯 (1.84g, 6.59mmol) ,之后加入催化量的n-Bu₄NI (10mg)。将混合物在室温搅拌16h。将混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为黄色固体的31 (1.05 g, 38%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.41 (m, 9H), 7.30-7.35 (m, 6H), 7.28 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.81 (d, J=1.3Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

[0612] 步骤2:向31 (100mg, 0.182mmol)于甲苯 (10mL) 中的溶液在氮气气氛下加入2-甲基吡啶-3-胺 (30mg, 0.27mmol)、碳酸铯 (118mg, 0.364 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基 (13mg, 0.027mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (16mg, 0.018mmol)。将反应混合物在90°C加热16h,冷却至室温,并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为浅褐色固体的32 (78mg, 75%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.04 (dd, J=4.8, 1.4Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 15H), 7.19 (dd, J=8.1, 4.9Hz, 1H), 6.56 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.44 (d, J=1.3Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 576 [M+H]⁺。

[0613] 步骤3:将32 (78mg, 0.14mmol)和TFA (1mL)的混合物在室温搅拌 1h。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过浓缩 NH₄OH来碱化。将混合物在真空下浓缩并通过用10-90%于H₂O中的 CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化以得到为灰白色固体的实施例 143 (23mg, 49%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.30-7.80 (br.s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.90-7.30 (br.s, 1H), 6.60-6.90 (br.s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 334 [M+H]⁺。

[0614] 一般程序L:

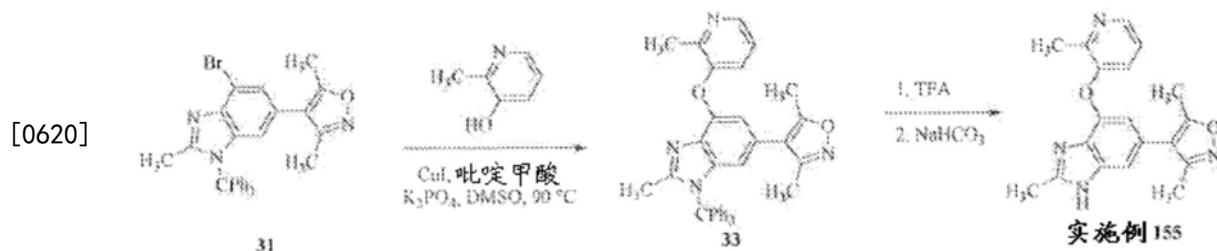
[0615] 制备3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑 (实施例化合物85)



[0617] 将11b (214mg, 0.700mmol)、乙酸钾 (208mg, 2.12mmol) 和双(频哪醇合)二硼 (356mg, 1.40mmol) 于无水DMSO (5mL) 中的混合物用氮气吹扫5分钟。向混合物加入反式-二氯双(三苯基膦)钯(II) (71mg, 0.101 mmol)。添加后, 混合物用氮气吹扫2分钟。将小瓶盖上盖并通过微波辐射于150℃加热1.5h。冷却至室温后, 加入1,4-二噁烷 (8mL) /水 (3mL), 之后加入碳酸铯 (684mg, 2.10mmol) 和2-氯吡嗪 (120mg, 1.05mmol)。所得混合物用氮气吹扫5分钟。然后加入二氯双(三(邻甲苯基)膦)钯(II) 并将混合物于95℃在氮气气氛下加热16h。冷却至室温后, 反应混合物用水 (60 mL) 稀释。用乙酸乙酯萃取 (3×30mL) 且有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 100%庚烷-1%于10%甲醇/乙酸乙酯中的Et₃N)纯化, 之后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为白色固体的实施例85 (77 mg, 36%) : ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 9.36 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.57 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MM m/z 306 [M+H]⁺。

[0618] 一般程序M:

[0619] 制备3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物155)



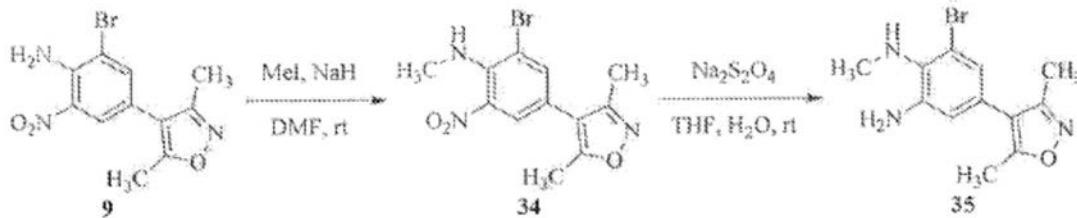
[0621] 步骤1: 将31 (150mg, 0.273mmol)、2-甲基吡啶-3-醇 (391mg, 0.356 mmol)、吡啶甲酸 (7mg, 0.054mmol) 和K₃P_O₄ (145mg, 0.683mmol) 于 DMSO (3mL) 中的混合物用N₂吹扫5分钟。然后加入CuI (5mg, 0.027 mmol) 并将反应混合物加热至90℃持续16h。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用盐水洗涤 (100mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 50-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为紫色粘性固体的 33 (90mg, 35%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.34 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 17H), 6.20 (br. s, 1H), 5.49 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (s, 3H) .

[0622] 步骤2: 将33 (90mg, 0.156mmol) 于TFA (2mL) 中的溶液在室温搅拌1h。浓缩混合物，将残余物溶解于乙酸乙酯 (100mL) 中并用饱和NaHCO₃洗涤 (2×50mL)。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/乙酸乙酯) 纯化得到为粉红色固体的实施例。

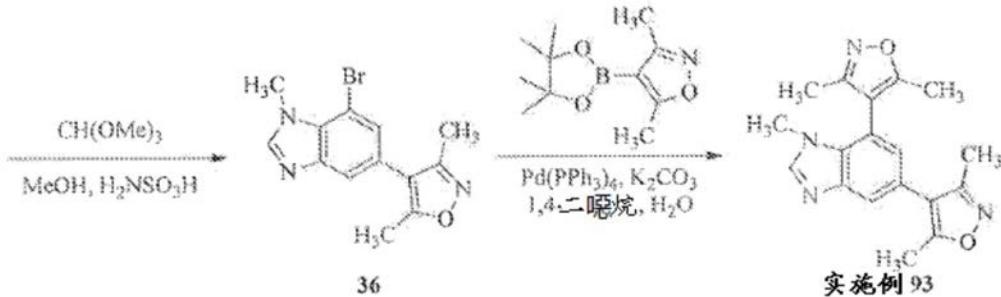
化合物155 (38mg, 73%) :¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.20-8.17 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.61 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 335 [M+H]⁺。

[0623] 一般程序N:

[0624] 制备4,4'-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物93)



[0625]



[0626] 步骤1: 向9 (1.00g, 3.21mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液于室温在氮气下加入NaH (60%于矿物油中的分散体, 141mg, 3.53mmol)。将混合物在室温搅拌30min且加入碘甲烷 (410mg, 2.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。加入NH₄Cl/H₂O (10mL), 将混合物搅拌30min, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-25%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为橙色固体的34 (370 mg, 35%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.25 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.06 (d, J=5.5Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 226 [M+H]⁺。

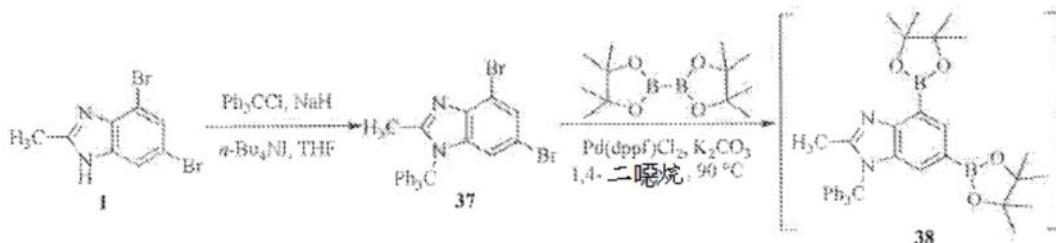
[0627] 步骤2: 向34 (370mg, 1.13mmol) 于四氢呋喃 (20mL) 中的溶液加入于水 (20mL) 中的连二亚硫酸钠 (1.18g, 6.78mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h且在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH/水 (1:1, 100mL) 中且固体通过在真空下去除MeOH来沉淀。过滤固体, 用水洗涤, 并在真空下干燥以提供为黄色固体的35 (180mg, 54%):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 6.79 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.50 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 296 [M+H]⁺。

[0628] 步骤3: 向35 (180mg, 0.608mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液加入原甲酸三甲酯 (97mg, 0.91mmol) 和氨基磺酸 (3mg, 0.03mmol)。将反应物在室温搅拌16h。将混合物浓缩, 然后通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为灰白色固体的36 (180mg, 97%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 306 [M+H]⁺。

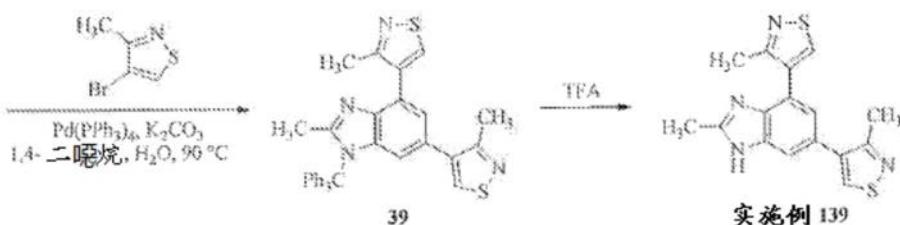
[0629] 步骤4: 向36 (100mg, 0.327mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (109mg, 0.490mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (19mg, 0.016mmol) 和碳酸钾 (90mg, 0.65mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。将混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%己烷/乙酸乙酯)

纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物93 (41mg, 39%) : ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 323 [M+H]⁺。

[0630] 制备4,4'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3-甲基异噻唑) (实施例化合物139)



[0631]



[0632] 步骤1: 向1 (1.00g, 3.45mmol) 于THF (50mL) 中的溶液于室温在氮气下加入NaH (166mg, 60%于矿物油中的分散体, 4.14mmol)。将混合物在室温搅拌30min且加入三苯甲基氯, 之后加入催化量的n-Bu₄NI (10 mg)。将反应物在室温搅拌16h且加入水和SiO₂。将混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为灰白色固体的37 (1.30g, 71%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 9H), 7.25-7.30 (m, 6H), 5.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 1.93 (s, 3H)。

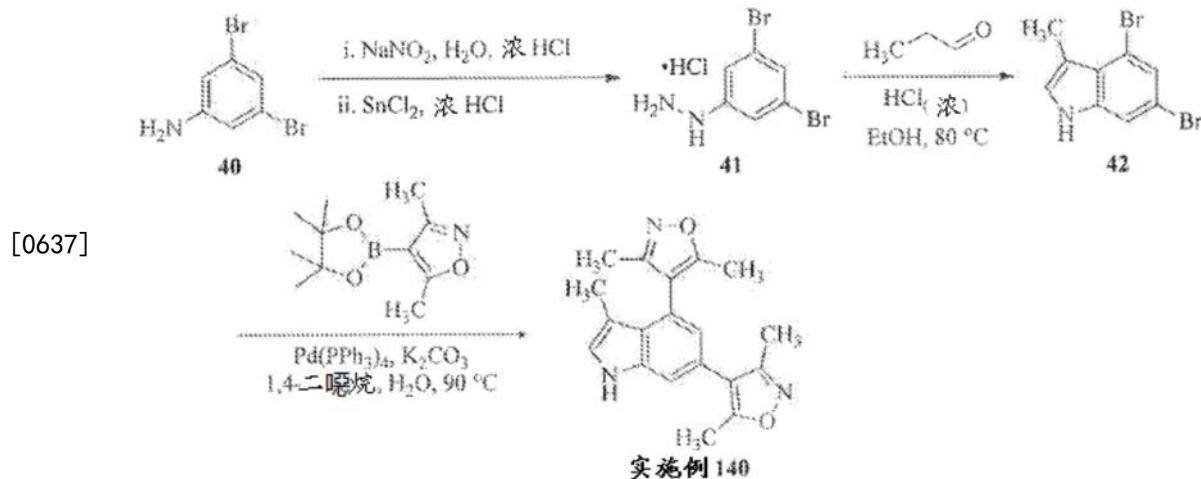
[0633] 步骤2: 向37 (100mg, 0.188mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入双(频哪醇合)二硼 (105mg, 0.414mmol)、乙酸钾 (74mg, 0.75mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) (14mg, 0.019mmol)。将反应混合物在氮气下于90 °C加热16h。将反应混合物冷却至室温且材料不经纯化即可用于下一步骤。

[0634] 步骤3: 向来自步骤2的粗反应混合物 (0.188mmol) 加入水 (1mL)、4-溴-3-甲基异噻唑 (100mg, 0.564mmol)、碳酸钾 (156mg, 1.13mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (22mg, 0.019mmol)。将反应混合物在氮气下于90 °C加热16 h。将反应物冷却至室温, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为黄色固体的39 (50mg, 47%) : ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 15H), 7.15 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.00 (d, J=1.4Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[0635] 步骤4: 将39 (50mg, 0.088mmol) 和TFA (2mL) 的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过Et₃N 碱化。将混合物在真空下浓缩并通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物139 (9 mg, 31%) : ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESI m/z 327 [M+H]⁺。

[0636] 制备4,4'-(3-甲基-1H-吲哚-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噻唑) (实施例化合物

140)

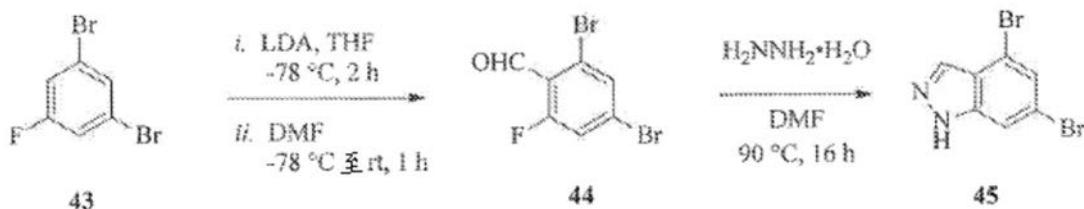


[0638] 步骤1: 向40 (1.00g, 3.98mmol) 于浓HCl (8mL) 中的溶液在0℃滴加亚硝酸钠 (275mg, 3.98mmol) 于水 (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h。缓慢加入于浓HCl (20mL) 中的氯化锡 (II) (1.50g, 7.96mmol)。将混合物升温至室温并搅拌16h。过滤固体, 用EtOH洗涤, 并在真空下于 50℃干燥以得到为浅褐色固体的41 (1.05g, 87%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 2H)。

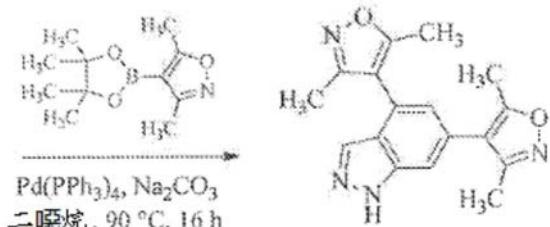
[0639] 步骤2: 向41 (200mg, 0.661mmol) 于乙醇 (5mL) 中的溶液在室温加入丙醛 (58mg, 0.99mmol)。将混合物在80℃加热30min, 然后冷却至室温。加入浓盐酸 (0.1mL) 并将反应物在80℃加热5h。将混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH中并用碳酸钠 (20%水溶液) 碱化。将混合物浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-10%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为橙色油的42 (45 mg, 23%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.0Hz, 1H), 2.48 (d, J=1.0Hz, 3H)。

[0640] 步骤3: 向42 (170mg, 0.588mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入3, 5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (525mg, 2.35mmol)、碳酸钾 (487mg, 3.53mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (68mg, 0.059mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-30%乙酸乙酯/己烷) 纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC 进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物140 (63mg, 33%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (d, J=0.9Hz, 3H); ESI m/z 322 [M+H]⁺。

[0641] 制备4,4'-(1H-呡唑-4,6-二基) 双 (3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物87)



[0642]



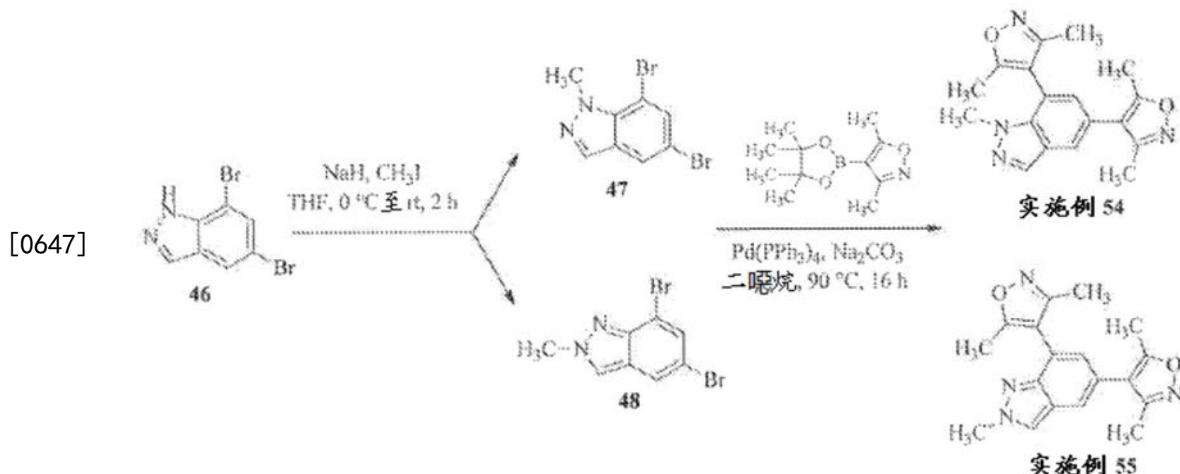
实施例 87

[0643] 步骤1：向43 (0.75g, 2.95mmol) 于无水THF (15mL) 中的溶液在N₂下于-78℃缓慢地加入LDA (2M于THF中, 1.77mL, 3.54mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌2h后, 缓慢加入DMF (438mg, 6mmol)。将反应温度在30min内升至室温并搅拌另外的30min。反应通过在0℃添加水 (5mL) 来淬灭。混合物用乙醚 (50mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×10mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为黄色固体的44 (309mg, 37%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.29 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H); 7.37-7.34 (m, 1H)。

[0644] 步骤2：向44 (110mg, 0.39mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液加入肼一水合物 (1mL)。将反应混合物在90℃加热16h, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为白色固体的45 (110mg, 70%) : ESI m/z 276 [M+H]⁺。

[0645] 步骤3：向45 (49mg, 0.18mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液加入 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (120mg, 0.54mmol)、2M Na₂CO₃ (0.18mL, 0.36mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (20 mg, 0.018mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。混合物用二氯甲烷 (30mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×10mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为白色固体的实施例化合物87 (9mg, 16%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.92 (d, J=1.0Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 309 [M+H]⁺。

[0646] 制备4,4'-(1-甲基-1H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物54) 和4,4'-(2-甲基-2H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物55)

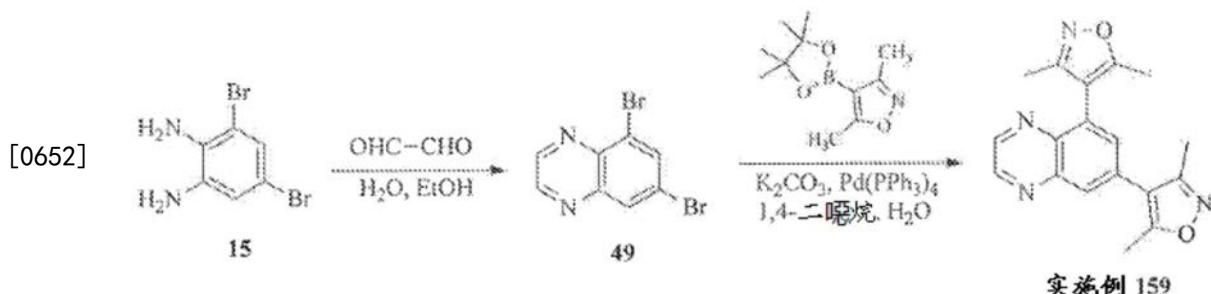


[0648] 步骤1：向46 (191mg, 0.69mmol) 于无水THF (2mL) 中的溶液在0 °C 分批加入NaH (60%于矿物油中的分散体, 30mg, 0.76mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min, 之后添加碘甲烷 (392mg, 2.76mmol)。将反应混合物搅拌2h, 浓缩, 并通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供两个产物47 (49mg, 25%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5Hz, 1H), 4.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 135.7, 132.2, 132.1, 127.2, 123.1, 112.3, 103.5, 40.0; 和48 (110mg, 56%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5Hz, 1H), 4.25 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 145.0, 130.1, 126.3, 123.0, 122.5, 112.5, 111.2, 40.3。

[0649] 步骤2：向47 (44mg, 0.15mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液加入 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (102mg, 0.46mmol)、2M Na₂CO₃ (0.15mL, 0.45mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (20 mg, 0.018mmol)。反应混合物用氮气吹扫5min且在90 °C 加热16h。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×5mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为白色固体的实施例54 (34mg, 71%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 88.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.0 (d, J = 1.5Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 323[M+ H]⁺。

[0650] 实施例化合物55以与实施例化合物54相同的方式合成, 为白色固体 (67%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 88.01 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); ESI m/z 323[M+H]⁺。

[0651] 制备4,4'-(喹喔啉-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物159)

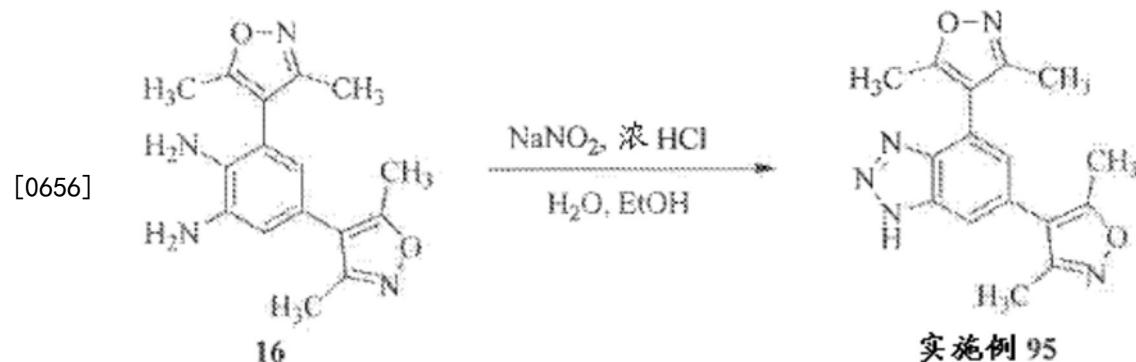


[0653] 步骤1：在室温将乙二醛 (40%, 354mg, 2.44mmol) 加入至3,5-二溴苯-1,2-二胺 (15, 500mg, 1.88mmol) 和乙醇 (10mL) 的溶液。于是将溶液在回流下加热3小时, 然后冷却至

室温。在减压下除去溶剂以提供棕褐色固体(173mg,32%)，其经进一步纯化即可使用：¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H)。

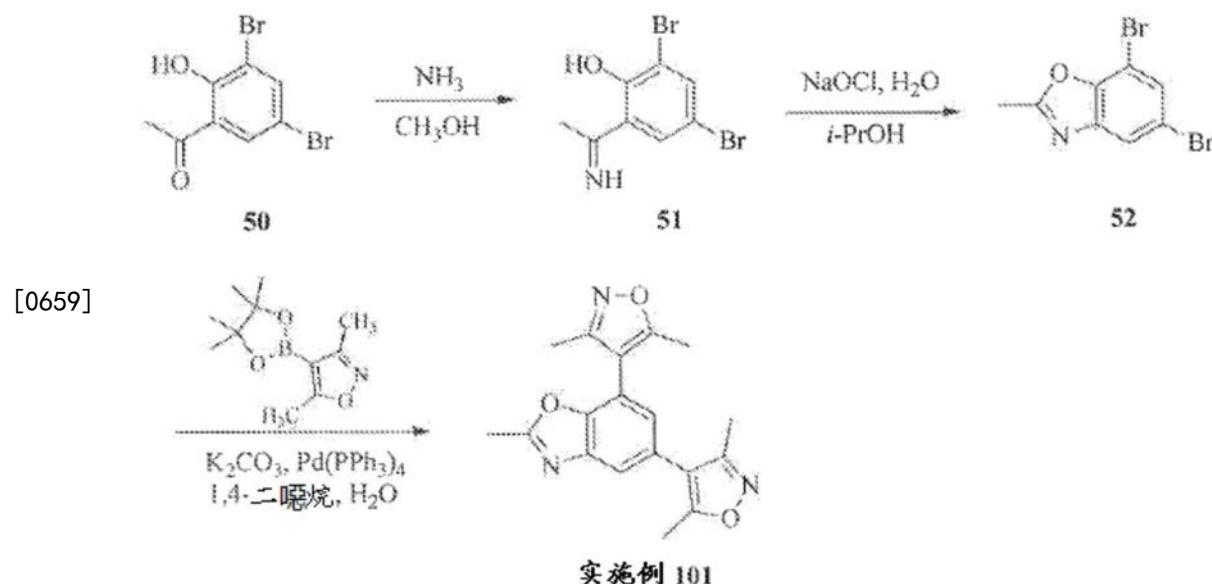
[0654] 步骤2：实施例化合物159根据一般程序A来合成，得到收率为84%的白色固体：¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 321 [M+H]⁺。

[0655] 制备4,4'-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物95)



[0657] 将16(55mg,0.18mmol)于水(2mL)、浓HCl(47μL)和无水乙醇(0.62 mL)的溶液冷却至0℃且加入亚硝酸钠(20mg,0.29mmol)于水(1mL)中的溶液。将反应物在0.5h内升温至室温并在室温搅拌1h。将沉淀的固体过滤并用己烷(5mL)洗涤。将剩余的材料溶解于乙腈(3mL)中并经制备型HPLC纯化。这得到为白色固体的实施例95(16mg,28%)：¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 87.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 308 [M-H]⁻。

[0658] 制备5,7-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基苯并[d]噁唑(实施例化合物101)。



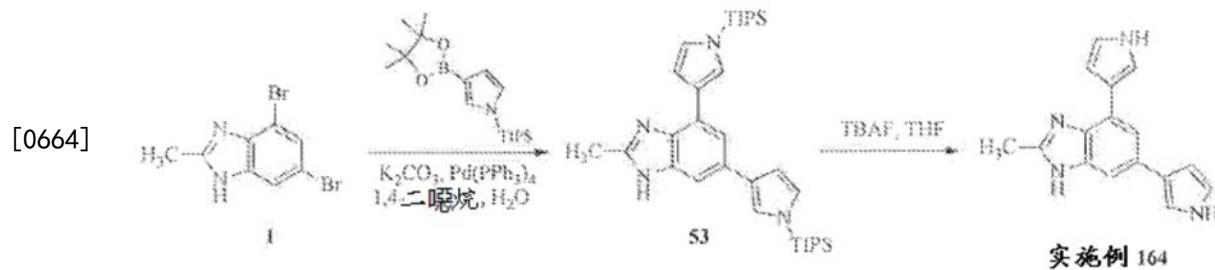
[0660] 步骤1：将50(2.00g,6.80mmol)和7N氨的甲醇溶液(4.76mL,33.3 mmol)组合并搅

拌。加入甲醇(10mL)后,将反应物在室温搅拌1h。将沉淀过滤,用己烷(20mL)洗涤并空气干燥2h,得到为黄色固体的51(1.95g, 98%) :¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 14.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0661] 步骤2: 将51(1.00g, 3.40mmol)于异丙醇(10mL)中的溶液在氮气下冷却至0℃, 滴加次氯酸钠水溶液(12.5%, 6.12mL, 10.2mmol)以使内部温度保持<10℃。将反应混合物在0.5h内升温至室温并加入水(20mL)。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。所得固体残余物通过快速色谱(硅胶, 0-10%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到为白色固体的52(381mg, 38%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

[0662] 步骤3: 向密封管加入52(200mg, 0.68mmol)、碳酸钾(380mg, 2.75 mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(460mg, 2.06mmol)、水(1.5mL)和1,4-二噁烷(7mL)。将混合物用氮气喷雾5分钟且加入四(三苯基膦)钯(0)(80mg, 0.067mmol)。将管密封且混合物在90℃加热16h。将反应混合物浓缩至干且残余物通过快速色谱(硅胶, 0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化。经制备型HPLC使用10:90乙腈:水至100%乙腈在30min梯度内进一步纯化得到为白色固体的实施例化合物101(125 mg, 56%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.61 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 324 [M+H]⁺。

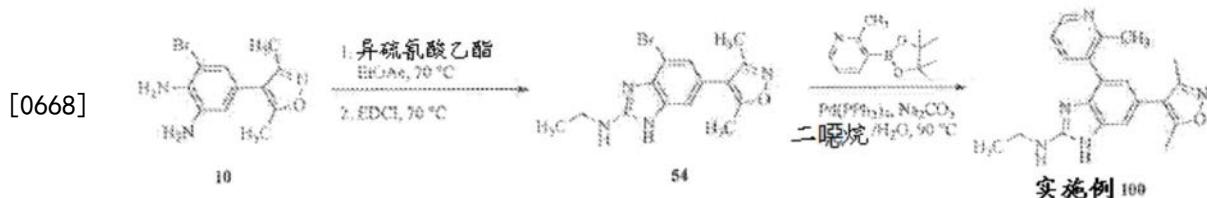
[0663] 制备2-甲基-4,6-二(1H-吡咯-3-基)-1H-苯并[d]咪唑(实施例化合物164)



[0665] 步骤1: 化合物53根据一般程序A来合成, 得到收率为40%的米色固体:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.51 (br s, 1H), 7.26 (br s), 7.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.07 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.15 (d, J=7.5Hz, 18H), 1.13 (d, J=7.5Hz, 18H)。

[0666] 步骤2: 向53(160mg, 0.28mmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液在氮气下加入1.0M于THF中的四丁基氟化铵(0.556mL, 0.556mmol)。将反应物在室温搅拌2h, 然后浓缩至干。在加入甲醇(10mL)和硅胶(10g)后, 将混合物浓缩并通过用0-90%于己烷中的乙酸乙酯洗脱的硅胶进行色谱分析以提供粗产物。材料通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的 Polaris柱反相HPLC进一步纯化以得到为白色固体的实施例164(26mg, 35%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.52-7.20 (m, 2H), 7.09 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, J=2.5, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.47 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ESI m/z 263 [M+H]⁺。

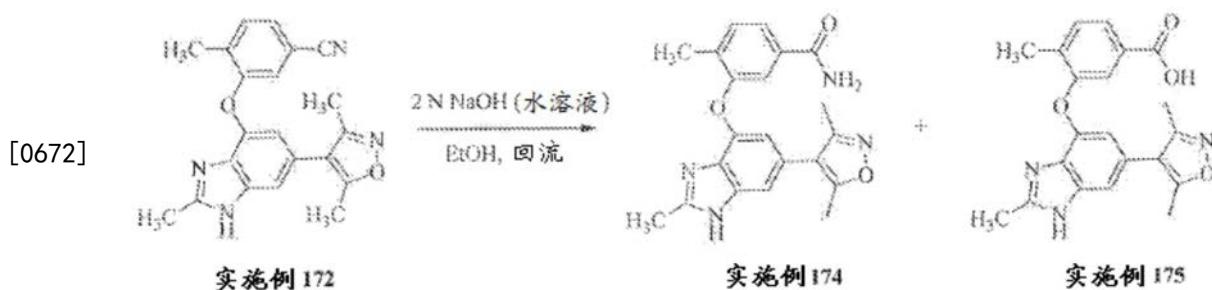
[0667] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(实施例化合物100)



[0669] 步骤1: 将 10 (300mg, 1.06mmol) 和异硫氰酸乙酯 (184mg, 2.12mmol) 于乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液在 70°C 加热 3h。浓缩反应混合物, 将残余物溶解于乙酸乙酯 (10mL) 中, 加入 EDCI (305mg, 1.59mmol) 并将混合物在 70°C 加热 1h。混合物用 CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤且有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 30-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为白色粘性固体的 54 (125mg, 35%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (br, s, 2H), 3.44 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

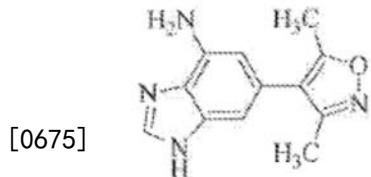
[0670] 步骤2:向54 (125mg, 0.373mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液加入2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶 (163mg, 0.746 mmol)、2M碳酸钠水溶液 (0.56mL, 1.12mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (43 mg, 0.037mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80°C加热16h。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-8%甲醇/乙酸乙酯)纯化, 之后用乙酸乙酯研磨, 得到为白色固体的实施例化合物100 (72mg, 56%) : ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 88.45 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.40 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI m/z 348 [M+H]⁺。

[0671] 制备3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)-4-甲基苯甲酰胺(实施例化合物174)和3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)-4-甲基苯甲酸(实施例化合物175)

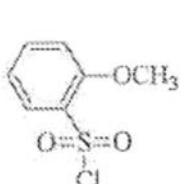


[0673] 向实施例172 (50mg, 0.14mmol) 于EtOH (4mL) 中的溶液加入2N NaOH (0.7mL, 1.4mmol)。将反应混合物加热至回流8h。使用2N HCl 将反应混合物调节至pH 7, 然后用i-PrOH/CHC1₃ (1/9) 萃取 (2×50mL)。浓缩有机层, 且残余物通过色谱(硅胶, 3-10% MeOH/CH₂C1₂) 纯化以提供为白色固体的实施例174 (32mg, 60%) 和为白色固体的实施例化合物175 (11mg, 21%) ; 实施例174: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.61 (dd, J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.46 (d, J= 1.2Hz, 1H), 7.41 (d, J= 7.8Hz, 1H), 7.19 (br. s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); APCI m/z 377 [M+H]⁺; 实施例175: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dd, J= 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.48 (d, J= 1.2Hz, 1H), 7.42 (d, J= 7.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.49 (d, J= 1.2Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); APCI m/z 378 [M+H]⁺。

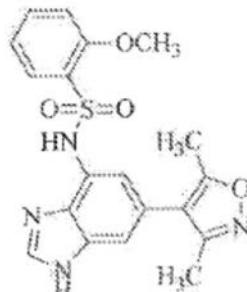
[0674] 制备N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(实施例化合物102)



实施例 30



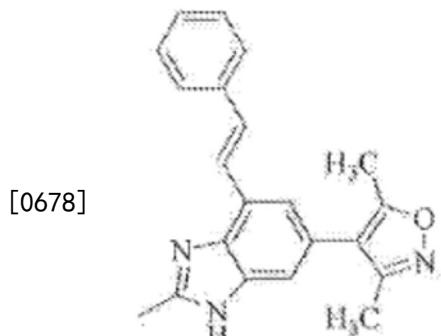
NEt₃, DMAP
1,4-二噁烷



实施例 102

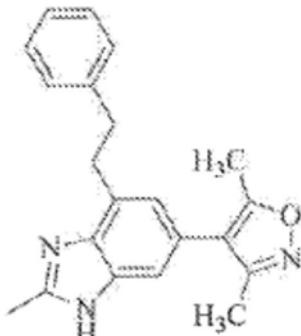
[0676] 将实施例30 (83mg, 0.25mmol)、NEt₃ (51mg, 0.5mmol)、2-甲氧基苯-1-磺酰氯 (63mg, 0.3mmol) 和DMAP (10mg, 0.08mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物在室温搅拌48h。然后将TFA (1mL) 加入至反应混合物且将溶液在室温搅拌2h。浓缩后, 将所得油溶解于CH₂Cl₂ 中, 并将Na₂CO₃加入至溶液以达到pH~7。过滤混合物, 浓缩且经硅胶纯化以提供为灰白色固体的实施例102 (25mg, 25%)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.8, 0.9Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI MS m/z 399 [M+H]⁺。

[0677] 制备3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物161)



实施例 158

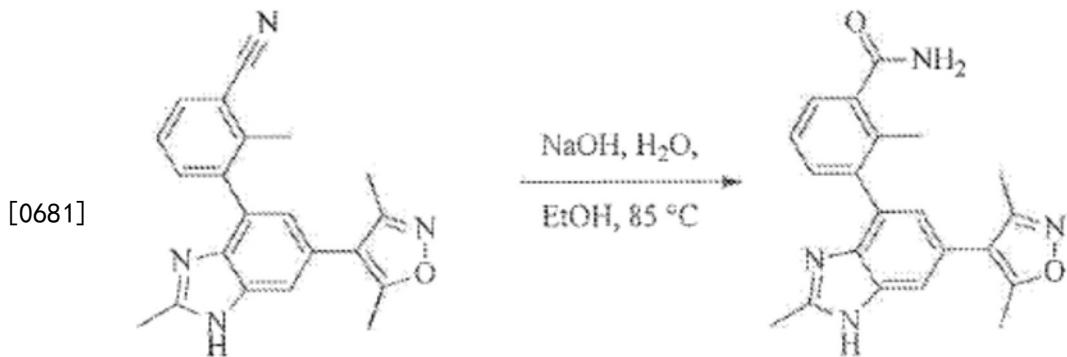
肼, H₂O₂
EtOH



实施例 161

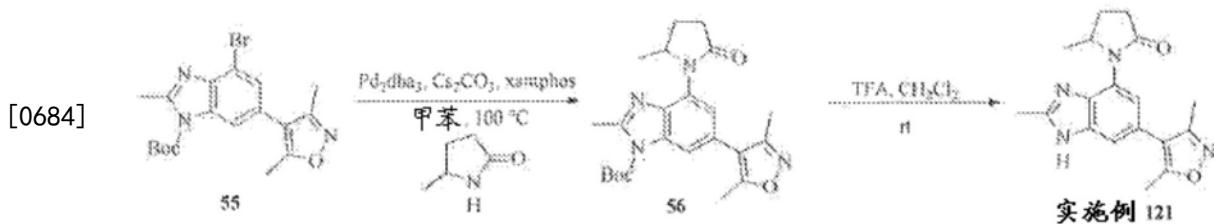
[0679] 将实施例158 (66mg, 0.2mmol)、肼水溶液 (500mg, 10mmol) 和H₂O₂ (1.13g, 10mmol) 于EtOH (2mL) 中的混合物在室温搅拌64h。将反应混合物浓缩且经硅胶纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物161 (14mg, 21%)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.24-7.13 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI MS m/z 332 [M+H]⁺。

[0680] 制备3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺(实施例化合物126)



[0682] 向实施例123(100mg, 0.29mmol)于乙醇(3mL)中的溶液加入2N NaOH(2.9mL)。将反应混合物加热至80°C并搅拌16h。反应用乙酸(1mL)中和并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物126(56mg, 54%) :¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.48 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.40 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 361 [M+H]⁺。

[0683] 制备1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-甲基吡咯烷-2-酮(实施例化合物121)

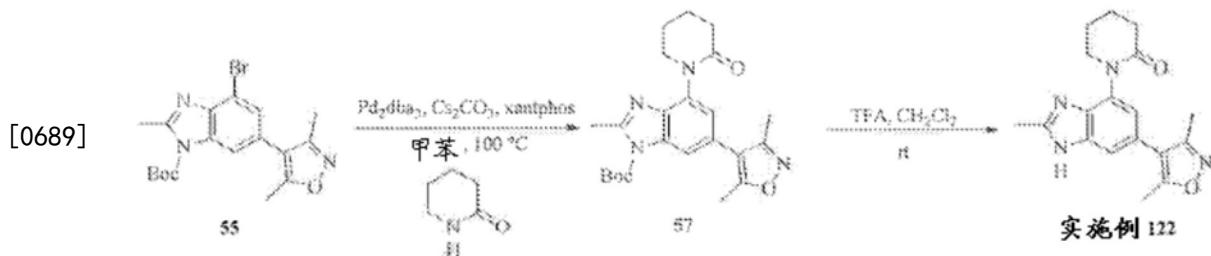


[0685] 4-溴-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(55)使用与一般程序E的步骤1相同的方法, 替代使用4-(4-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(1)来合成。

[0686] 步骤1: 将55(50mg, 0.12mmol)、5-甲基吡咯烷-2-酮(14mg, 0.14 mmol)、xantphos(4mg, 0.01mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2mg, 0.003 mmol)和Cs₂CO₃(55mg, 0.17mmol)于甲苯(3mL)中的混合物在100°C加热16小时。除去溶剂且残余物通过硅胶色谱(用0至50%于CH₂Cl₂中的 CMA (80%CH₂Cl₂, 18%甲醇, 2%NH₄OH)洗脱)纯化以提供为白色固体的56(48mg, 94%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 9H); ESI m/z 425 [M+H]⁺。

[0687] 步骤2: 在室温向56(48mg, 0.11mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液加入TFA(1mL)。将溶液搅拌16小时且在减压下除去溶剂。残余物用饱和碳酸氢钠溶液处理并用CH₂Cl₂萃取。将有机层经硫酸钠干燥并过滤。残余物经由穿过硅胶柱塞(用10%于CH₂Cl₂中的MeOH洗脱)、之后半制备型 HPLC纯化以提供为白色固体的实施例化合物121(12mg, 33%):¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31-1.84 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.2Hz, 3H); ESI m/z 325 [M+H]⁺。

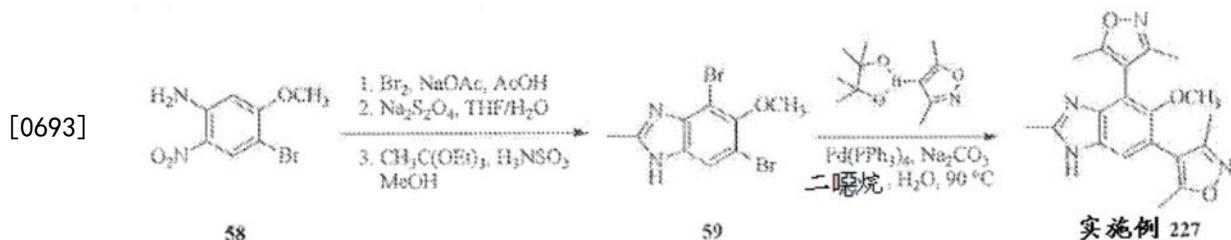
[0688] 制备1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)哌啶-2-酮(实施例化合物122)



[0690] 步骤1：将55 (50mg, 0.12mmol)、哌啶-2-酮 (14mg, 0.14mmol)、 Cs_2CO_3 (55mg, 0.17mmol)、xantphos (4mg, 0.01mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (2mg, 0.003mmol) 于甲苯 (3mL) 中的混合物在100°C 加热16 小时。除去溶剂且残余物通过 combiflash (用0至50% 于 CH_2Cl_2 中的CMA (80% CH_2Cl_2 , 18% 甲醇, 2% NH_4OH) 洗脱) 纯化以提供为白色固体的57 (22mg, 44%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.68 (s, 9H)。

[0691] 步骤2：在室温向57 (22mg, 0.05mmol) 和 CH_2Cl_2 (2mL) 的溶液加入 TFA (0.5mL)。将溶液搅拌16小时且在减压下除去溶剂。残余物用饱和碳酸氢钠溶液处理且萃取到 CH_2Cl_2 中。将有机层经硫酸钠干燥并过滤。残余物经由穿过硅胶柱塞 (用10% 于 CH_2Cl_2 中的MeOH) 洗脱, 之后半制备型 HPLC 纯化以提供实施例化合物122 (4mg, 25%) : ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 4H); ESI m/z 325 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0692] 制备4,4'-(5-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物227)

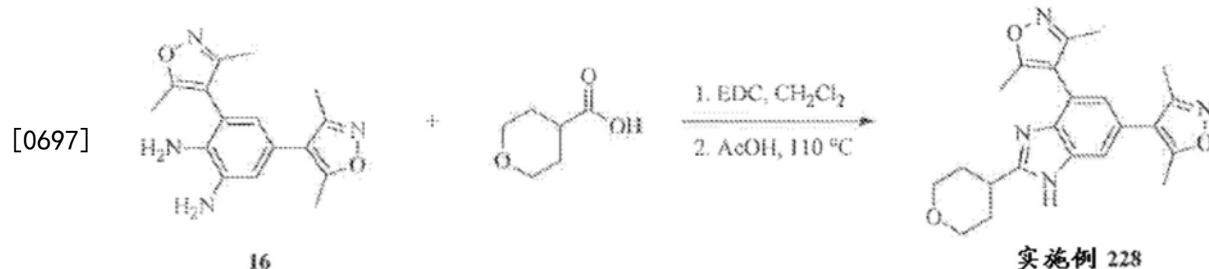


[0694] 步骤1：向58 (760mg, 308mmol) 和 NaOAc (379mg, 4.62mmol) 于乙酸 (10mL) 中的悬浮液滴加溴 (0.237mL, 4.62mmol)。将反应物在室温搅拌3h。真空浓缩混合物。将残余物溶解于 EtOAc (100mL) 中, 用饱和 NaHCO_3 (2×50mL)、饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于THF (50mL) 和水 (40mL) 中, 加入连二亚硫酸钠 (2.90g, 16.68mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。加入1N HCl (10mL) 且将混合物加热至回流30分钟, 然后冷却至室温。缓慢加入饱和 NaHCO_3 (100mL)。混合物用 EtOAc 萃取 (150mL), 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于 MeOH (25mL) 中并加入原乙酸三乙酯 (666mg, 4.11mmol) 和氨基磺酸 (14mg, 0.14mmol)。将反应物在室温搅拌5h。浓缩反应混合物, 将残余物悬浮于 EtOAc (100mL) 中并用盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到为浅褐色固体的59 (880mg, 90%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 12.65 (s, 0.3H), 12.60 (s, 0.7H), 7.76 (s, 0.3H), 7.69 (s, 0.7H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

[0695] 步骤2：向59 (550mg, 1.72mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (3mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (1.15g, 5.16mmol)、 Na_2CO_3 (729mg, 6.88mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (398mg, 0.34mmol)。反应混合物用氮气吹扫

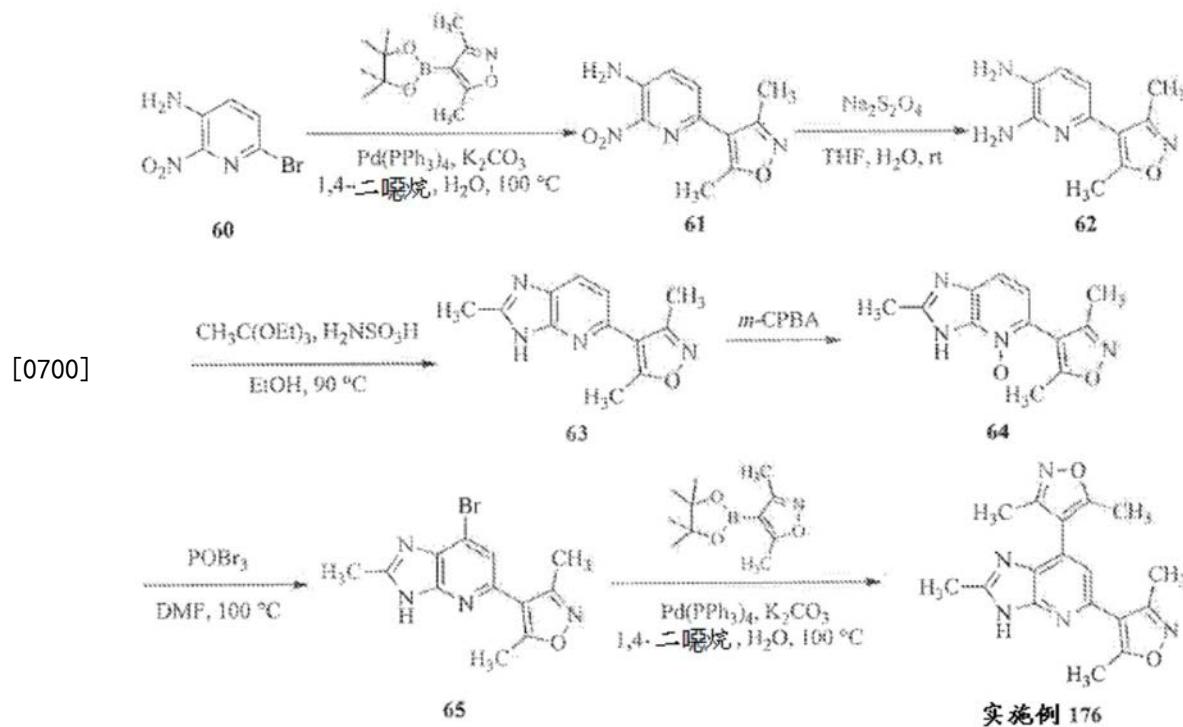
且在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温，浓缩并通过色谱(硅胶, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)纯化以得到为白色固体的实施例化合物227(49mg, 80%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 353 [M+H]⁺。

[0696] 制备4,4'- (2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物228)



[0698] 向16(100mg, 0.335mmol)和四氢-2H-吡喃-4-羧酸(47mg, 0.369mmol)于CH₂Cl₂中的溶液加入EDC(97mg, 0.503mmol)。将反应物在室温搅拌16h。混合物用EtOAc(100mL)稀释, 用盐水(50mL)和饱和NaHCO₃(50 mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于AcOH(2 mL)中并加热至回流5h。浓缩混合物, 将残余物溶解于EtOAc(100mL)中, 用饱和NaHCO₃(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-5% MeOH/EtOAc)纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物228(50mg, 38%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 0.7H), 12.18 (s, 0.3H), 7.60 (s, 0.3H), 7.41 (s, 0.7H), 7.06 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 4H); ESI m/z 393 [M+H]⁺。

[0699] 制备4,4'- (2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5,7-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物176)



[0701] 步骤1:向60 (1.00g, 4.59mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (1.53g, 6.88mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (265mg, 0.229mmol) 和碳酸钾 (1.27g, 9.18mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16h。将混合物冷却至室温,浓缩并通过色谱(硅胶,0-100%己烷/乙酸乙酯)纯化以得到为黄色固体的61 (1.01g, 94%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 87.47 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0702] 步骤2:向61 (500mg, 2.14mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液加入于水 (10mL) 中的连二亚硫酸钠 (2.23g, 12.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h并浓缩。将残余物悬浮于MeOH中且过滤固体,用MeOH洗涤,并浓缩滤液。向残余物加入2N HCl且将混合物加热至回流10分钟。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过10%NaHCO₃碱化。浓缩混合物,且残余物通过色谱(硅胶,0-100%己烷/乙酸乙酯)纯化以提供为灰白色固体的62 (335mg, 77%) :¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ESI m/z 205 [M+H]⁺。

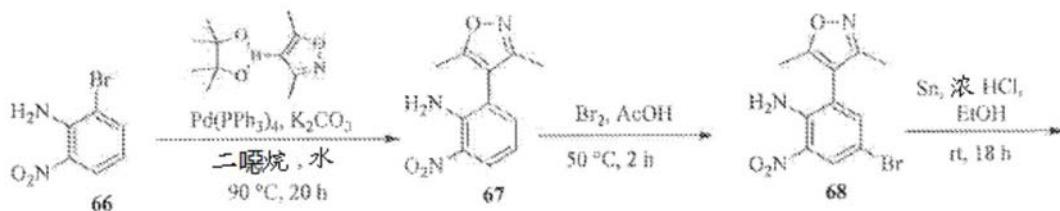
[0703] 步骤3:向62 (330mg, 1.62mmol) 于乙醇 (5mL) 中的溶液加入原乙酸三乙酯 (228mg, 1.78mmol) 和氨基磺酸 (3mg, 0.03mmol)。将反应物在密封管中于90℃加热16h。浓缩混合物,且残余物通过色谱(硅胶,0-30%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以得到为黄色固体的63 (340mg, 92%):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ESI m/z 229 [M + H]⁺。

[0704] 步骤4:向63 (191mg, 0.838mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液加入 m-CPBA (375mg, 1.68mmol)。将反应混合物搅拌1h,然后加入另外的 m-CPBA (375mg, 1.68mmol)。将混合物搅拌1h,浓缩,且残余物通过色谱(硅胶,0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化以得到为灰白色固体的64 (128mg, 62%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 245 [M+H]⁺。

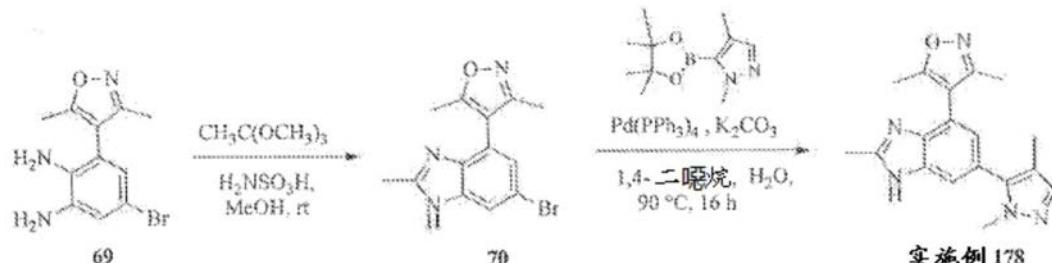
[0705] 步骤5:向POBr₃ (422mg, 1.48mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物加入64 (120mg, 0.492mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌2 h,缓慢加入甲醇 (5mL),且混合物通过NaHCO₃ (10%) 碱化。浓缩混合物,且残余物通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以得到为灰白色固体的65 (75mg, 50%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.54 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI m/z 307 [M+H]⁺。

[0706] 步骤6:向65 (60mg, 0.20mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (134mg, 0.60mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (24mg, 0.02mmol) 和碳酸钾 (110mg, 0.80mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热20h。将混合物冷却至室温,浓缩且残余物通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯,然后至20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化。期望产物通过用10-90%于 H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物176 (40mg, 62%):¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 88.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 323 [M+H]⁺。

[0707] 制备4-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物178)



[0708]



实施例 178

[0709] 步骤1:向2-溴-6-硝基苯胺(10g,46.1mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(13.4g,59.9mmol)和K₂CO₃(19.1g,138mmol)于1,4-二噁烷(200mL)和水(70mL)中的脱气溶液加入Pd(PPh₃)₄(7.9g,6.9mmol)并将混合物再次脱气。将反应物在N₂下于90 °C加热20h。将反应物冷却至室温,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(300mL)中并用水洗涤(200mL)。水相用另外的乙酸乙酯萃取且合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物用乙醚研磨以得到为橙色固体的67(8.2g,76%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.22(dd,J=8.8Hz,1.2Hz,1H),7.23(dd,J=7.6Hz,1.6Hz,1H),6.78(dd,J=8.8Hz,1.6Hz,1H),6.14(br.s,2H),2.32(s,3H),2.16(s,3H);ESI MS m/z 232[M-H]⁻。

[0710] 步骤2:向67(8.2g,35.2mmol)于乙酸(90mL)中的溶液在50 °C滴加溴(1.7mL,32.2mmol)于乙酸(10mL)中的溶液。添加结束后,将反应物搅拌另外的2h。将反应物小心地倾入碎冰并搅拌20min。所得沉淀通过过滤收集,滤饼用水洗涤(2×50mL)并在真空下于50 °C干燥以得到为黄色固体的68(8.9g,81%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.37(d,J=2.4Hz,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),6.17(b.s,2H),2.34(s,3H),2.17(s,3H);ESI MS m/z 312[M+H]⁺。

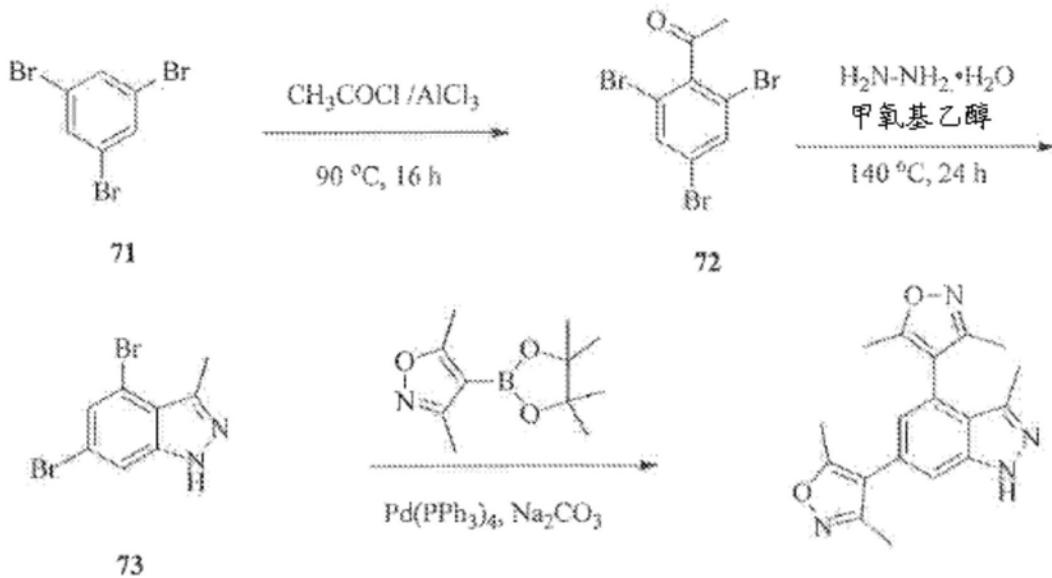
[0711] 步骤3:将粒状锡(10.3g,86.5mmol)加入至68(9.0g,28.8mmol)于乙醇(150mL)中的溶液。在30min时间内向所得悬浮液滴加浓HCl(15 mL)。添加结束后,将反应物在室温搅拌18h。在减压下浓缩反应物且所得残余物用水(100mL)处理,于冰水浴上冷却并用3N NaOH溶液中和。然后加入饱和NaHCO₃水溶液(150mL)以调节至pH 8-9。加入二氯甲烷(100mL)和甲醇(50mL)且将混合物在室温搅拌30min。将所得乳液过滤,分离有机相,用水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱(硅胶,1-5%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为白色固体的69(7.6g,93%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ86.89(d,J=2.0Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),3.49(br.s,2H),3.32(br.s,2H),2.30(s,3H),2.16(s,3H);ESI MS m/z 282[M+H]⁺。

[0712] 步骤4:将原乙酸三甲酯(6.5g,53.9mmol)和氨基磺酸(0.523g,5.4 mmol)加入至69(7.6g,26.9mmol)于甲醇(150mL)中的溶液。将反应物在室温搅拌5h。将混合物在减压下浓缩,用冰冷水(150mL)和饱和NaHCO₃溶液(30mL)处理并搅拌30min。所得沉淀通过过滤收集且悬浮于乙醚(150 mL)中。将所得悬浮液在室温搅拌30min且固体通过过滤收集。固体用

另外的乙醚洗涤并在真空下干燥以得到为灰白色固体的70 (8.1g, 98%) :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (br s, 1H), 7.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z: 306 [M+H]⁺。

[0713] 步骤5:向70 (1.0g, 3.5mmol)、1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1.0g, 4.5mmol) 和K₂CO₃ (0.958g, 6.9 mmol) 于1,4-二噁烷 (30mL) 和水 (5mL) 中的脱气溶液加入Pd (PPh₃)₄ (0.600 g, 0.5mmol) 并将混合物再次脱气。将反应物在N₂下于90℃加热16h。将反应物冷却至室温,过滤并在减压下浓缩。残余物用水 (50mL) 处理并用二氯甲烷萃取 (3×50mL)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过快速柱色谱 (硅胶, 2-4% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到为白色固体的实施例化合物178 (0.577g, 52%):¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.08 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M+H]⁺。

[0714] 制备4,4'--(3-甲基-1H-吲唑-4,6-二基) 双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物179)



实施例 179

[0715] 步骤1: 将71 (5.04g, 16.0mmol) 和粉状无水氯化铝 (4.27g, 32.0mmol) 彻底混合。加入乙酰氯 (3.2mL, 45mmol) 并将混合物在室温搅拌1h。使温度升至90℃并继续搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用冰冷的水 (40 mL) 淬灭。产物用乙酸乙酯萃取 (3×40mL) 且合并的有机物用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到为灰白色固体的72 (2.85g, 50%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

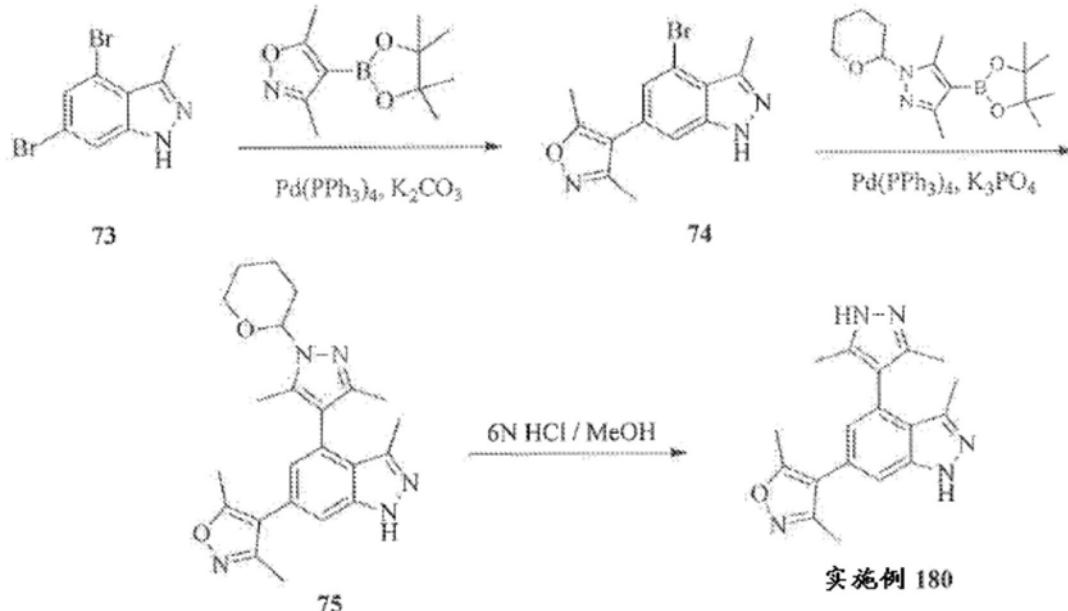
[0716] 步骤2: 将三滴乙酸加入至72 (1.0g, 2.8mmol) 和肼一水合物 (0.5mL, 10.3mmol) 于甲氧基乙醇 (10mL) 中的溶液。将反应物在140℃加热24h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物用乙酸乙酯处理并搅拌30 min。所得沉淀通过过滤收集并干燥以得到为灰白色固体的73 (0.460g, 57%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 2.76 (s, 3H); ESI MS m/z 289 [M+H]⁺。

[0717] 步骤3: 向73 (0.450g, 1.55mmol) 和3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (0.446g, 2.0mmol) 于二噁烷 (30mL) 中的脱气溶液加入Na₂CO₃

(8-228-2-1)

(0.328g, 3.1mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.185g, 0.16mmol) 和水 (3.0mL)。将反应混合物再次脱气。将反应物在80℃加热18h。将反应物冷却至室温，过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL) 中，用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱(硅胶, 30-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化，之后用乙醚研磨，以提供为灰白色固体的实施例化合物179 (0.060g, 12%) : mp 228-230°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.09 (br. s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI MS m/z 321 [M-H]⁻。

[0719] 制备4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物180)



[0721] 步骤1:向73 (0.400g, 1.38mmol) 和3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (0.260g, 1.17mmol) 于二噁烷 (25mL) 中的脱气溶液加入K₂CO₃ (0.386g, 2.8mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.080g, 0.07mmol) 和水 (2.5mL)。将反应混合物再次脱气，然后在N₂下于80℃加热8h。将反应物冷却至室温，过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (40mL) 中，用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤，经Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱 (硅胶, 10-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化，之后用乙醚研磨，以得到为灰白色固体的74 (0.100g, 24%) : ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.05 (br. s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 304 [M-H]⁻。

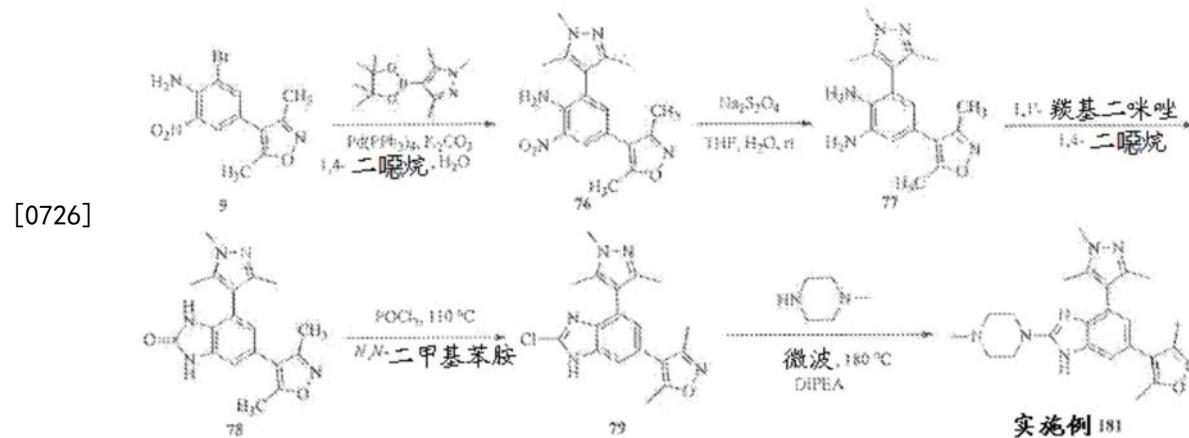
[0722] 步骤2:向74 (0.130g, 0.43mmol) 和3,5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.170g, 0.56 mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的脱气溶液加入K₃PO₄ (0.276g, 1.3mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.065g, 0.06mmol) 和水 (0.5mL)。将反应混合物再次脱气,然后在N₂下于100℃加热18h。将反应物冷却至室温,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷 (30mL) 中,用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱(硅胶,50-80%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到为粘稠胶状物的75 (0.060g, 35%) :ESI MS m/z 404 [M-H]⁻。

[0723] 步骤3:将HCl (2.0mL, 6N, 12mmol) 加入至75 (0.060g, 0.15mmol) 于甲醇中的溶液。将反应物在65°C加热18h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。

化以得到为灰白色固体的实施例化合物180 (0.008g, 17%) : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 6H); ESI MS m/z 322 [M+H]⁺。

[0724] 一般程序0:

[0725] 制备3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物181)



[0727] 步骤1: 向9 (500mg, 1.6mmol)、1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (454mg, 1.92mmol)、碳酸钾 (443mg, 3.20 mmol)、水 (2mL) 和1,4-二噁烷 (9mL) 的混合物加入四(三苯基膦)钯 (0) (93 mg, 0.08mmol)。将悬浮液在90℃加热17h。冷却至室温后, 加入甲醇 (20 mL) 和硅胶 (10g)。将混合物浓缩至干且所得粉末通过快速色谱(硅胶, 0-90%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到为黄色固体的76 (291mg, 53%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.26 (br.s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0728] 步骤2: 向76 (290mg, 0.85mmol) 于THF (20mL) 中的溶液加入连二亚硫酸钠 (887mg, 5.10mmol) 于水 (20mL) 中的溶液。将溶液在室温搅拌 17h。将反应浓缩至干并加入甲醇 (30mL)。将悬浮液在室温搅拌3h并过滤。将滤液浓缩至干且加入2N HCl水溶液 (20mL)。将溶液回流5分钟, 然后冷却至室温。在减压下除去溶剂且加入硅胶 (10g) 和甲醇 (20mL)。去除甲醇且吸附的二氧化硅混合物经受快速色谱(硅胶, 0-50%于 CH_2Cl_2 中的CMA (CMA: 80% CH_2Cl_2 , 18%甲醇, 2% NH_4OH)), 得到为浅褐色固体的77 (201mg, 76%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 6.59 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (br.s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

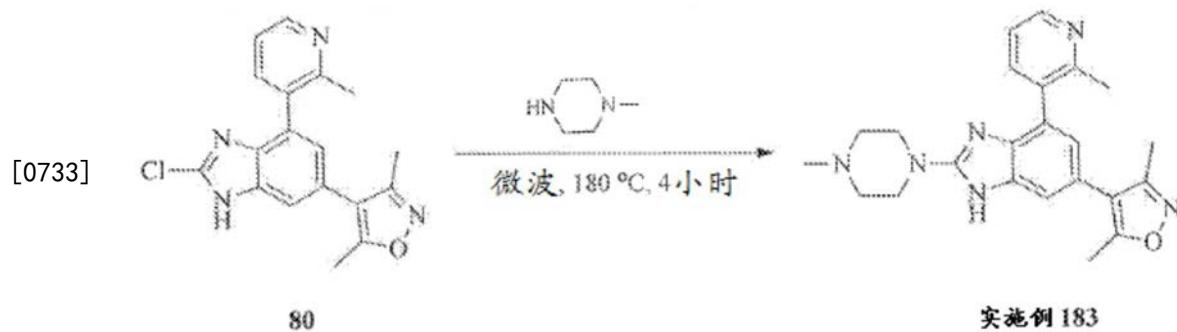
[0729] 步骤3: 向77 (200mg, 0.64mmol) 于无水1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在室温加入1,1'-羰基二咪唑 (125mg, 0.77mmol)。将混合物在65℃加热 17h, 然后冷却至室温。添加硅胶 (10g) 且将混合物浓缩至干后, 将材料经受快速色谱(硅胶, 0-10%于 CH_2Cl_2 中的甲醇) 并将产物浓缩至灰白色固体。固体用乙酸乙酯 (20mL) 研磨并过滤悬浮液。将收集的固体于真空烘箱中干燥17h, 得到为灰白色固体的78 (140mg, 65%) : ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.7 (s, 1H), 10.4 (s 1H), 6.82 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI m/z 338 [M+H]⁺。

[0730] 步骤4: 将氧氯化磷 (V) (10mL)、78 (1.00g, 2.9mmol) 和N,N-二甲基苯胺 (4滴) 的混

合物在N₂下回流加热20h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷中并倾入碎冰中。用饱和Na₂CO₃水溶液将水溶液的pH调节至8-9并用二氯甲烷萃取(2×100mL)。合并的有机物用盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱(硅胶, 1-2% 甲醇/二氯甲烷)纯化为浅黄色固体的79 (0.790g, 75%) : ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44 (br. s, 1H), 7.03 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H,), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 356 [M+H]⁺。

[0731] 步骤5:向79 (0.100g, 0.3mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液加入 1-甲基哌嗪 (3) (0.028g, 0.3mmol),之后加入N,N-二异丙基乙胺 (0.091g, 0.8mmol)。将反应物在微波加热条件下于180℃搅拌4h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷 (50mL) 中,用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并在减压下浓缩。加入乙醚 (20mL),并将所得悬浮液在室温搅拌30min。固体通过过滤收集,用另外的乙醚 (20 mL) 洗涤并在真空中干燥以得到为灰白色固体的实施例化合物181 (0.078 g, 67%):
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.80 (br.s, 1H), 7.32 (br.s, 1H), 6.64 (br.s, 1H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 420 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0732] 制备3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物183)

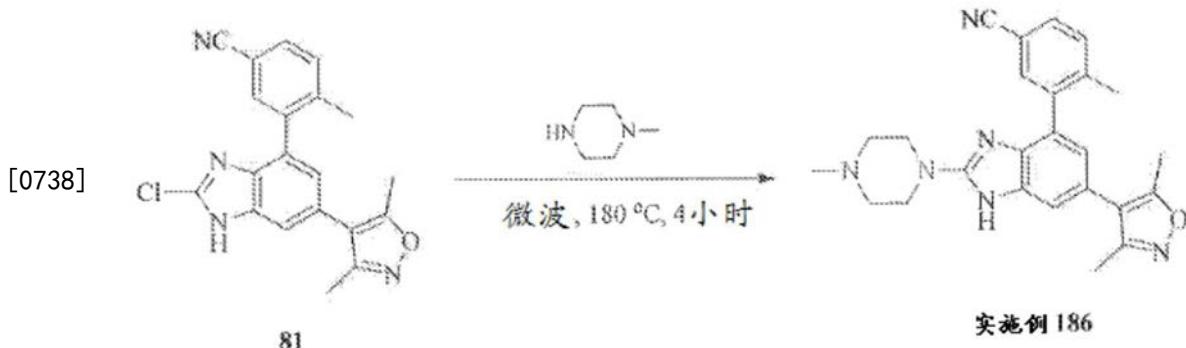


[0734] 化合物80以2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶开始,使用一般程序0的步骤1至4来制备。

[0735] 将80 (0.070g, 0.207mmol) 和1-甲基哌嗪 (0.09mL, 0.828mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液在微波加热条件下于180℃加热4h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 用水 (50 mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。残余物用乙醚 (20mL) 研磨且将所得悬浮液在室温搅拌30min。所得沉淀通过过滤收集, 用乙醚 (20mL) 洗涤并在真空下干燥以得到为灰白色固体的实施例化合物 183 (0.071g, 85%): mp 238-240℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.21 (br. s, 1H), 7.94 (d, J =3.9Hz, 1H), 7.58 (dd, J =7.6, 1.4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (dd, J =7.6, 4.9Hz, 1H), 6.68 (d, J =1.6Hz, 1H), 3.74 (br. s, 4H), 2.51 (t, J =4.7Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); ESI MS m/z 401 [M-H]⁻。

[0736] 一般程序P:

[0737] 制备3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈(实施例化合物186)

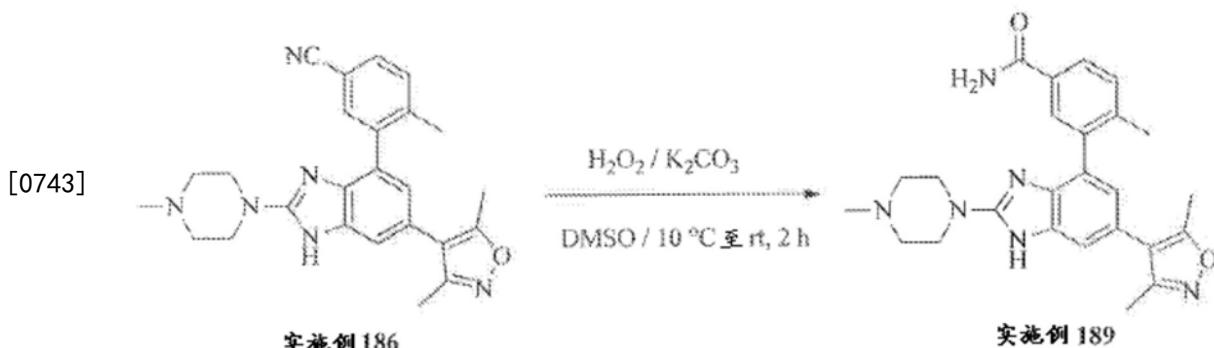


[0739] 化合物81以4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯腈开始, 使用一般程序0的步骤1至4来制备。

[0740] 将81 (0.110g, 0.28mmol) 和1-甲基哌嗪 (0.112g, 1.12mmol) 于1,4- 二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波加热条件下于180 °C 加热4h。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 中, 用水 (10 mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4) 并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱 (硅胶, 二氯甲烷至97:3二氯甲烷/甲醇) 纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物186 (0.075g, 58%) : mp 133-135 °C; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.66 (s, 2H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (br.s, 1H), 6.81 (br.s, 1H), 3.58 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ESI MS m/z 425 [M-H]⁻。

[0741] 一般程序Q:

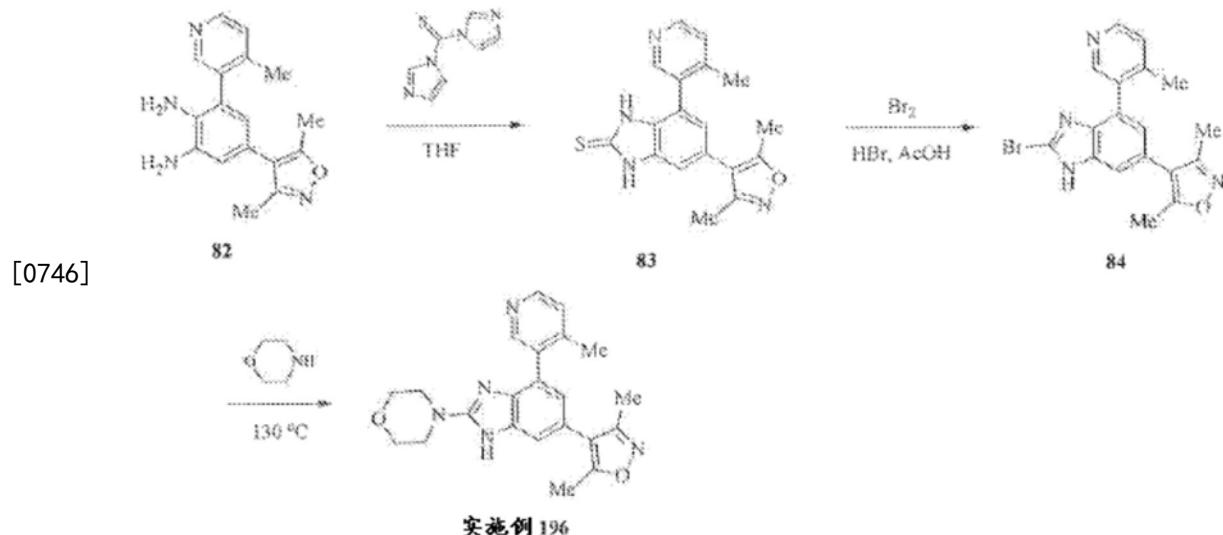
[0742] 制备3- (6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) -1H-苯并[d]咪唑-4-基) -4-甲基苯甲酰胺 (实施例化合物189)



[0744] 将碳酸钾 (0.042g, 0.3mmol) 加入至实施例186 (0.06g, 0.14mmol) 于 DMSO (1.5mL) 中的溶液。将混合物冷却至5 °C 并滴加0.3mL30% 过氧化氢溶液。在添加结束后, 将反应物于5-10 °C 搅拌1h。将反应升温至室温且搅拌另外的1h。反应通过添加碎冰 (10mL) 来淬灭且所得沉淀通过过滤收集。将粗产物溶解于1N HCl (10mL) 中并用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤。将水层用碳酸钠溶液碱化并用CHCl₃萃取 (2×15mL)。将合并的有机物过滤并在减压下浓缩。残余物用己烷研磨以得到为灰白色固体的实施例化合物 189 (0.020g, 32%) : mp 133-135 °C; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (br.s, 1H), 7.27 (br.s, 1H), 6.77 (br.s, 1H), 3.60 (br.s, 4H), 2.58 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); ESI MS m/z 445 [M+H]⁺。

[0745] 一般程序R: 制备4- (6- (3,5-二甲基异噁唑-4-基) -4- (4-甲基吡啶-3- 基) -1H-苯

并[d]咪唑-2-基)吗啉(实施例化合物196)



[0746] [0747] 化合物82以4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶开始,使用一般程序0的步骤1和2来制备。

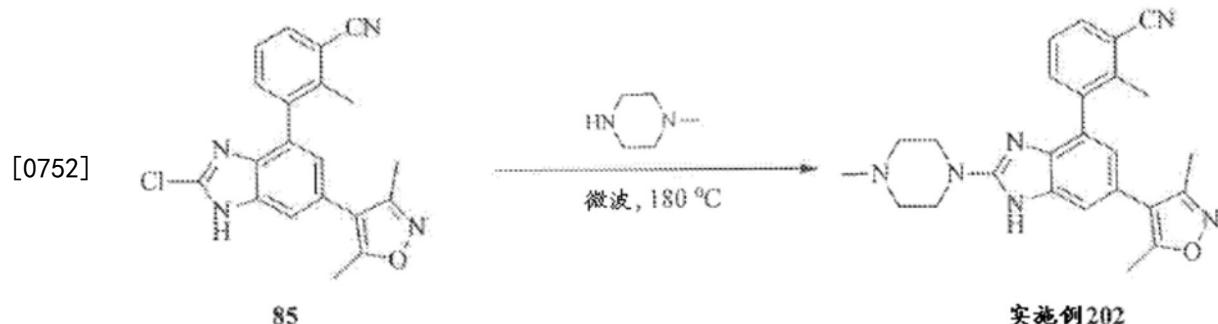
[0748] 步骤1:将1,1'-硫代羰基二咪唑(0.267g,1.5mmol)一次性加入至82(0.294g,1.0mmol)于无水THF(10mL)中的搅拌悬浮液。将反应物在搅拌下回流加热21h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于氯仿(20mL)中,用水洗涤(3×10mL),经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱(硅胶,0-2%甲醇/氯仿)纯化以得到为黄色固体的83(0.305g,91%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ12.58(br.s,1H),11.33(br.s,1H),8.45(s,1H),8.23(d,J=5.4Hz,1H),7.22(d,J=5.4 Hz,1H),7.15(d,J=1.2Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),2.41(s,3H),2.28(s,3H),2.27(s,3H);ESI MS m/z 337[M+H]⁺。

[0749] 步骤2:将溴(10.91g,68.3mmol)于乙酸(30mL)中的溶液滴加至83(6.38g,19mmol)和HBr(48%水溶液,4.32g,25.6mmol)于乙酸(100mL)中的搅拌溶液。在添加结束后将反应物在室温搅拌5h。然后加入水(130 mL)。将反应搅拌另外的1.5h,冷却至0℃且通过使用28%NH₄OH水溶液(250mL)将pH调节至8。混合物用氯仿萃取(2×50mL)。合并的有机物用饱和NaHCO₃(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥过滤并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱(硅胶,0-2%甲醇/氯仿)纯化以得到为黄色固体的84(4.08g,56%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.52(s,1H),8.02(d,J=4.6 Hz,1H),7.65(s,1H),7.20(d,J=4.6Hz,1H),7.00(s,1H),2.45(s,3H),2.34(s,3H),2.31(s,3H)。

[0750] 步骤3:将84(0.381g,0.99mmol)和吗啉(1.55g,17.8mmol)的混合物在搅拌下于130℃加热19h。将反应物冷却至室温并用乙醚(10mL)和己烷(20mL)稀释。所得沉淀通过过滤收集,溶解于氯仿(20mL)中,用饱和NaHCO₃(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并在减压下浓缩。粗产物用乙醚(2mL)和己烷(4mL)的混合物研磨,之后通过快速柱色谱(硅胶,0-2%甲醇/氯仿)以得到为棕褐色固体的实施例化合物196(0.179g,46%):m.p. 137-141℃;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ11.65(br.s,1H),8.34(s,1H),7.93(d,J=4.8Hz,1H),7.39(s,1H),7.11(d,J=4.8Hz,1H),6.67(s,1H),3.77(br.s,4H),3.62(br.s,4H),2.43(s,3H),2.29(s,6H);ESI MS m/z 390[M+H]⁺。

[0751] 一般程序S:制备3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯

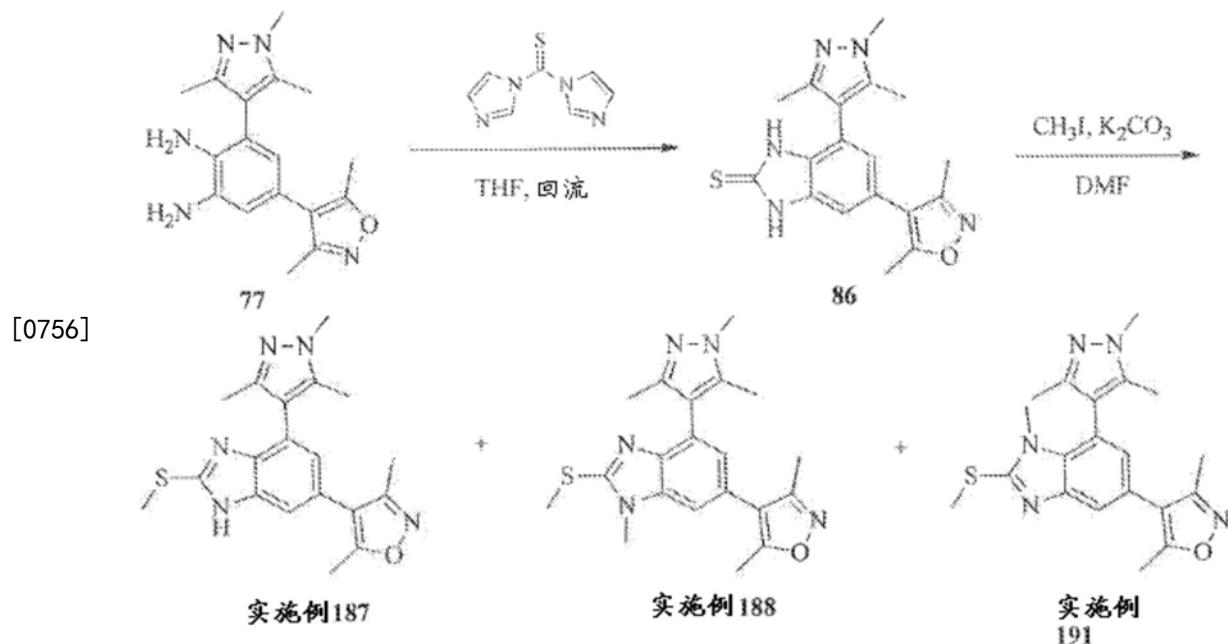
并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯腈(实施例化合物202)



[0753] 化合物85以2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄腈开始,使用一般程序0的步骤1至4来制备。

[0754] 将85 (0.500g, 1.37mmol) 和1-甲基哌嗪 (0.61mL, 5.51mmol) 于1,4- 二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波加热条件下于180℃搅拌4h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于氯仿 (50mL) 中, 用水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱 (硅胶, 氯仿至97:3氯仿/甲醇, 然后97:3氯仿/7N于甲醇中的NH₄OH) 纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物202 (0.156g, 27%) : m.p. 179–182°C; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.23 (br.s, 1H), 6.81 (br.s, 1H), 3.57 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.56 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 425 [M-H]⁻。

[0755] 制备3,5-二甲基-4-(2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物187),3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物188)和3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑(实施例化合物191)



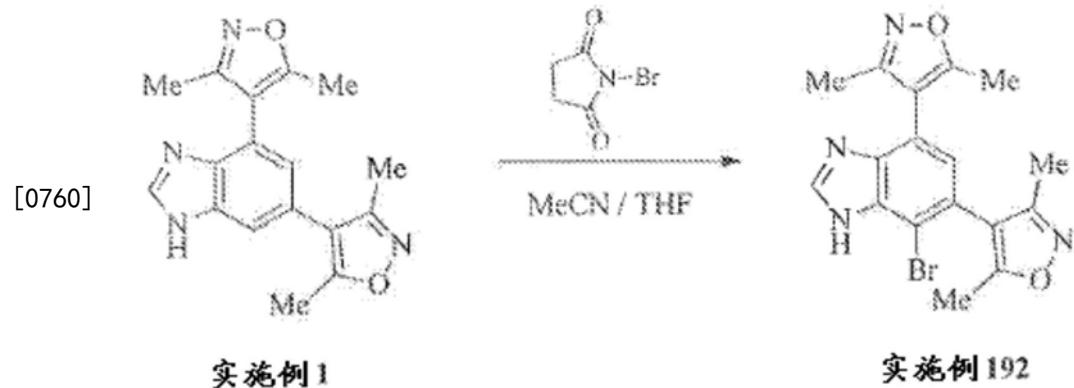
[0757] 步骤1: 将 77 (2.10g, 6.75mmol) 和 1,1'-硫代羰基二咪唑 (1.80g, 10.12 mmol) 于无水 THF (70mL) 中的溶液在 N₂ 下回流加热 16h。所得沉淀通过过滤热反应混合物来收集。固体

材料用THE(20)

材料用THF (20mL) 洗涤并在真空下干燥以得到为灰白色固体的86 (1.96g, 82%) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 6.99 (d, J =1.6Hz, 1H), 6.86 (d, J =1.6Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI MS m/z 354 [M+H] $^+$ 。

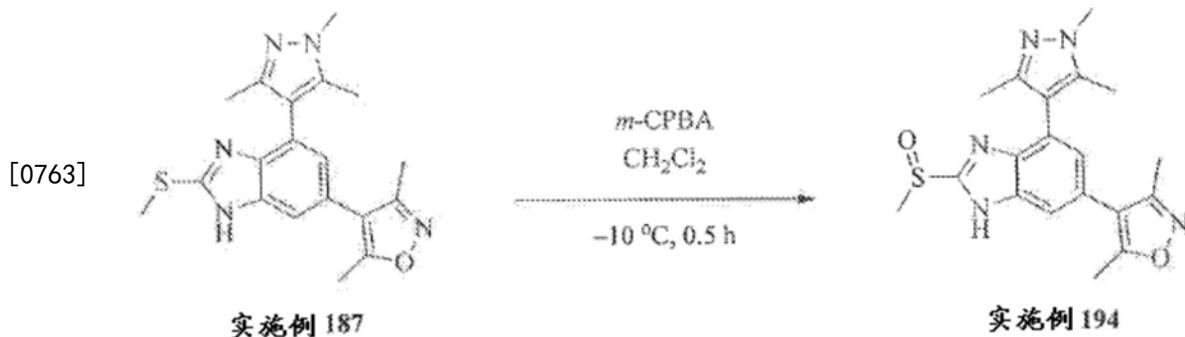
[0758] 步骤2:向86 (0.354g, 1.00mmol) 于无水DMF (10mL) 中的悬浮液加入K₂CO₃ (0.166g, 1.20mmol),之后加入甲基碘 (0.075mL, 1.20mmol)。将反应物在室温搅拌16h。将反应物在减压下浓缩且残余物用水 (50mL) 处理。所得沉淀通过过滤收集,用水洗涤并在真空下干燥。粗产物通过快速柱色谱 (硅胶, 0-3% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到为白色固体的实施例化合物187 (0.110g, 30%)、实施例化合物188 (0.087g, 23%) 和实施例化合物191 (0.067g, 18%)。实施例化合物187:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.00 (br.s, 1H), 7.55 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESI MS m/z 368 [M+H]⁺; 实施例化合物188:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M+H]⁺; 实施例化合物191:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M+H]⁺。

[0759] 制备4,4'-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑) (实施例化合物192)



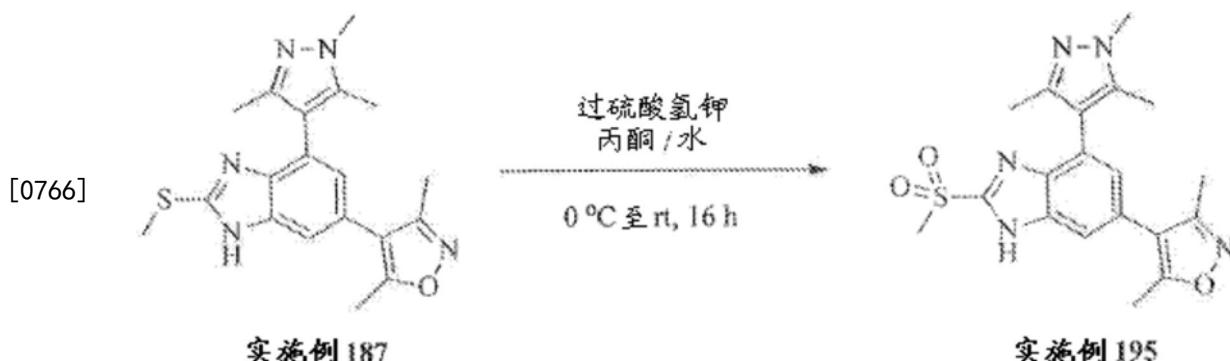
[0761] 将N-溴琥珀酰亚胺(0.213g, 1.2mmol)一次性加入至实施例化合物1(0.308g, 1.0mmol)于乙腈(5mL)和THF(2mL)中的搅拌悬浮液。将反应物在室温搅拌16h且将反应物在减压下浓缩。将残余物溶解于氯仿(10mL)中,用饱和NaHCO₃(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱(硅胶,0-2%甲醇/氯仿)纯化以得到为白色固体的实施例化合物192(0.112g, 29%) :mp 133-135°C; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.90(br. s, 1H), 8.19(br. s, 1H), 6.99(s, 1H), 2.44(br. s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.31(br. s, 3H), 2.20(s, 3H); ESI MS m/z 387[M+H]⁺。

[0762] 制备3,5-二甲基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物194)



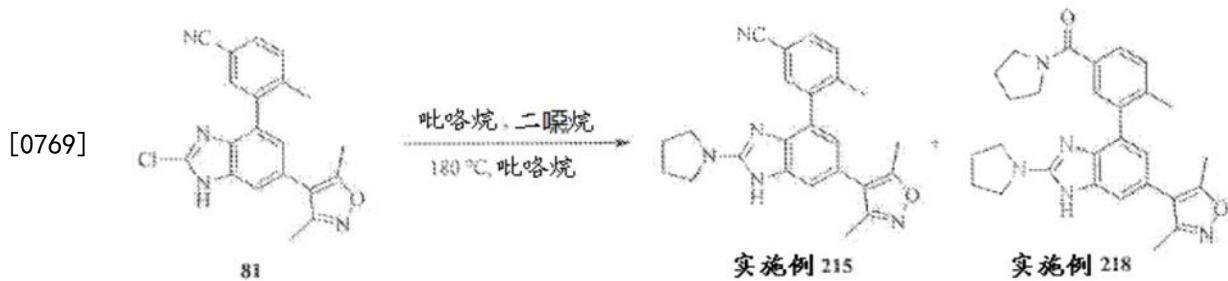
[0764] 在-10°C向实施例化合物187 (0.368g, 1.00mmol) 于无水二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液按小份加入间氯过氧苯甲酸 (0.253g, 1.10mmol)。在添加结束后, 将反应在-10°C搅拌30min。反应然后用饱和NaHCO₃溶液 (20mL) 淬灭。分离有机相, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱 (硅胶, 0-6% 甲醇/二氯甲烷) 纯化, 之后用乙醚研磨, 以得到为白色固体的实施例化合物194 (0.256g, 67%) : m.p. 242-244 °C; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (br. s, 1H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M-H]⁻。

[0765] 制备3,5-二甲基-4-(2-(甲磺酰基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物195)



[0767] 在0℃将过硫酸氢钾(1.35g, 2.20mmol)加入至实施例化合物187(0.368g, 1.00mmol)于丙酮(20mL)和水(20mL)中的搅拌溶液。将反应搅拌30min。将反应升温至室温并搅拌另外的16h。将混合物在减压下浓缩且将残余物溶解于水(20mL)中。缓慢加入固体NaHCO₃并形成沉淀。混合物用二氯甲烷(100mL)萃取, 将有机相分离, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗产物通过用乙醚研磨以提供为白色固体的实施例化合物195(0.281g, 70%): mp 254-256℃; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.60(br. s, 1H), 7.18(d, J=1.1Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.18(s, 3H); ESI MS m/z 398[M-H]⁻。

[0768] 制备3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈(实施例化合物215)和(3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(实施例化合物218)



[0770] 将81(0.200g, 0.55mmol)和吡咯烷(0.156g, 2.2mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在微波加热条件下于180℃搅拌4h。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)中,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱(硅胶,0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物215(0.05g,22%)和实施例化合物218(0.02g,7.7%)。

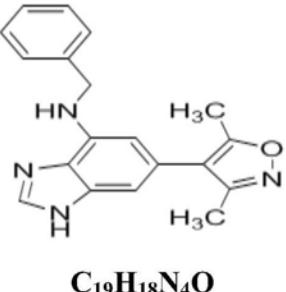
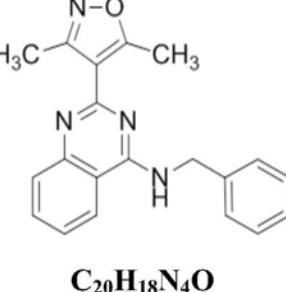
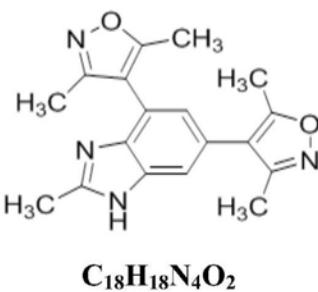
[0771] 实施例化合物215:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.66(s, 2H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 7.18(br.s, 1H), 6.75(br.s, 1H), 3.53(t, J=6.4Hz, 4H), 2.43(s, 3H), 2.29(br.s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.04(t, J=6.4Hz, 4H); ESI MS m/z 398[M+H]⁺; 实施例化合物218:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.48(br.s, 2H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.16(s, 1H), 6.74(s, 1H), 3.58(t, J=6.8Hz, 4H), 3.53(t, J=6.4Hz, 4H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 6H), 2.03(t, J=6.4Hz, 4H), 1.93-2.00(m, 2H), 1.85-1.93(m, 2H); ESI MS m/z 470[M+H]⁺。

[0772] 表1. 使用上文所述的方法制备的实施例

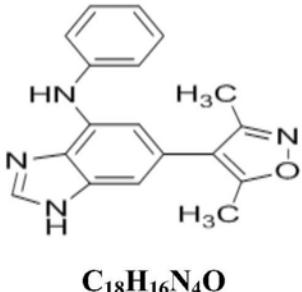
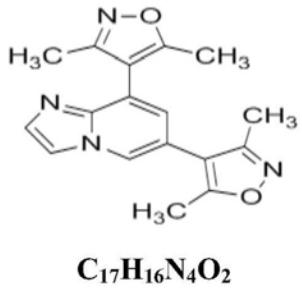
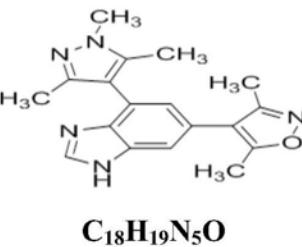
[0773]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
1	4,4'-(1H- 苯并 [d] 咪唑-4,6-二基)双(3,5- 二甲基异噁唑)		A	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS m/z 309 [M + H] ⁺ .	98.7
2	3-(6-(3,5- 二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯腈		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.07–8.00 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.74–7.63 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS m/z 315 [M + H] ⁺	98.0
3	4,4'-(喹唑啉-2,4-二基)双(3,5- 二甲基异噁唑)		A	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95–7.91 (m, 1H), 7.75–7.74 (m, 1H), 7.62–7.59 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 321 [M + H] ⁺ .	96.5

[0774]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
4	N- 苄 基 -6-(3,5- 二甲 基异噁唑-4- 基)-1H-苯并 [d]咪唑-4-胺	 <chem>C19H18N4O</chem>	G	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H] ⁺ .	98.5
5	N- 苄 基 -2-(3,5- 二甲 基异噁唑-4- 基)喹唑啉-4- 胺	 <chem>C20H18N4O</chem>	B	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75–7.68 (m, 2H), 7.44–7.36 (m, 5H), 7.34–7.31 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ESI m/z 331 [M + H] ⁺ .	99.0
6	4,4'-(2- 甲 基 -1H-苯并[d] 咪唑-4,6- 二 基)双(3,5-二 甲基异噁唑)	 <chem>C18H18N4O2</chem>	A	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 323 [M + H] ⁺	>99

[0775]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
7	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 $C_{18}H_{16}N_4O$	E	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86–6.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 305 [M + H] ⁺	97.6
8	4,4'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 $C_{17}H_{16}N_4O_2$	A	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73–7.72 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 309 [M + H] ⁺ .	95.4
9	3,5-二甲基-4-(4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 $C_{18}H_{19}N_5O$	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺	>99

[0776]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
10	4,4'-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		A	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.97 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 6H); ESI MS m/z 310 [M + H] ⁺ .	>99
11	6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮		无	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 6.94–6.91 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MM m/z 340 [M + H] ⁺ 。	>99
12	2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6,7-二甲氧基-N-苯基喹唑啉-4-胺		B	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10.90 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H] ⁺ .	>99

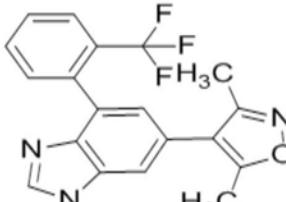
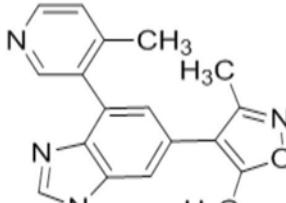
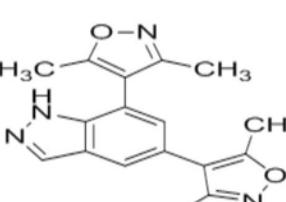
[0777]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
13	6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪		无	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.51–3.47 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MM m/z 326 [M + H] ⁺ .	>99
14	3,5-二甲基-4-(6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异噁唑		无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 6H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺	96.3
15	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺		C	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.16–7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 306 [M + H] ⁺ .	98.6

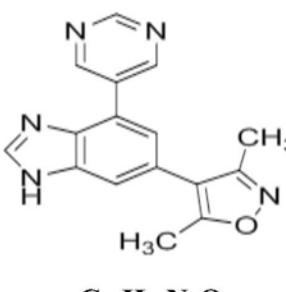
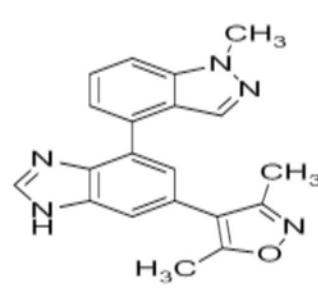
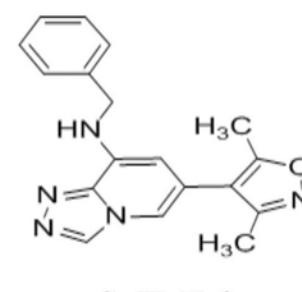
[0778]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
16	3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	<p>C₁₆H₁₅N₅O</p>	D	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.90–12.40 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90–7.50 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 294 [M + H] ⁺ .	>99
17	4,4'-(1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6,8-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	<p>C₁₆H₁₅N₅O₂</p>	A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI m/z 310 [M + H] ⁺ .	>99
18	4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	<p>C₁₇H₁₇N₅O</p>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 308 [M + H] ⁺ .	>99

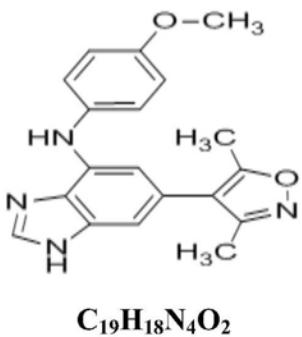
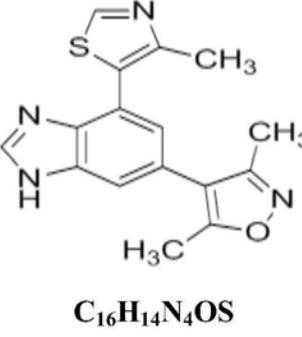
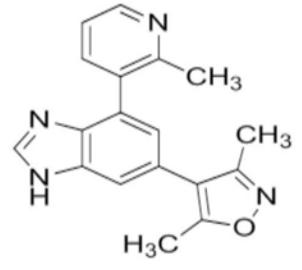
[0779]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
19	3,5-二甲基-4-(4-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C19H14F3N3O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73–7.63 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 358 [M + H] ⁺ .	>99
20	3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C18H16N4O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (br.s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (br.s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	>99
21	4,4'-(1H-吲唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C17H16N4O2</chem>	H	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.1 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ESI m/z 309 [M + H] ⁺ .	>99

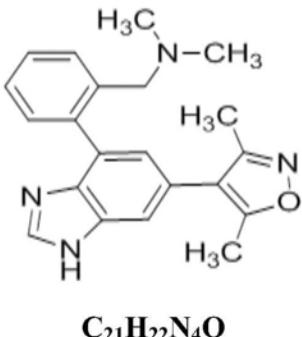
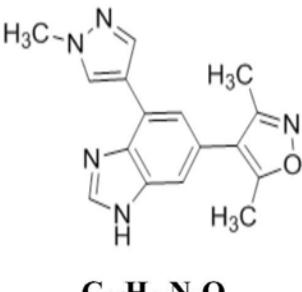
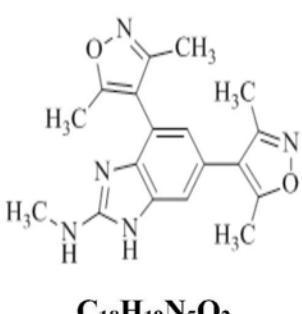
[0780]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
22	3,5-二甲基 -4-(4-(嘧啶 -5-基)-1H-苯 并[d]咪唑-6- 基)异噁唑	 <chem>C16H13N5O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.38 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 292 [M + H] ⁺ .	>99
23	3,5-二甲基 -4-(4-(1-甲基 -1H-吲唑-4- 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C20H17N5O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67–7.57 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ESI MS m/z 344 [M + H] ⁺ .	98.5
24	N-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-[1,2,4]三 唑并[4,3-a] 吡啶-8-胺	 <chem>C18H17N5O</chem>	C	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 4H), 7.31–7.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	>99

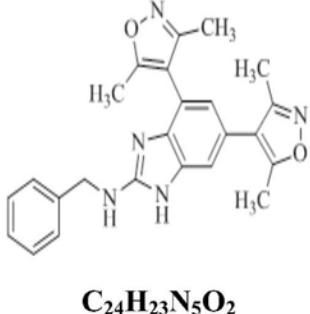
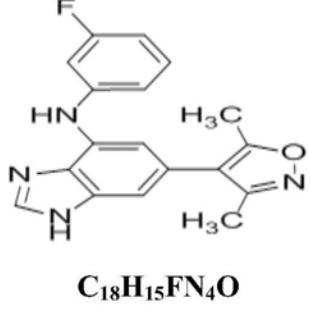
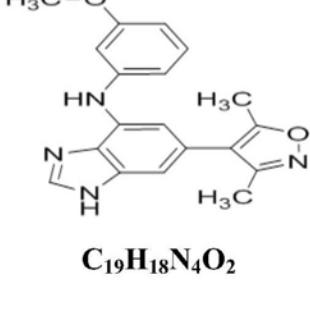
[0781]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
25	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C19H18N4O2</chem>	E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.84–6.89 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	95.0
26	3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C16H14N4OS</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 311 [M + H] ⁺ .	95.5
27	3,5-二甲基-4-(4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C18H16N4O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83–7.80 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 305 [M + H] ⁺ .	>99

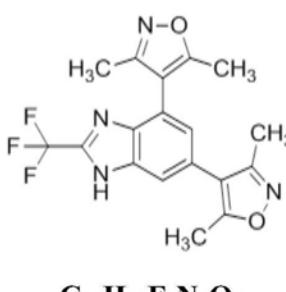
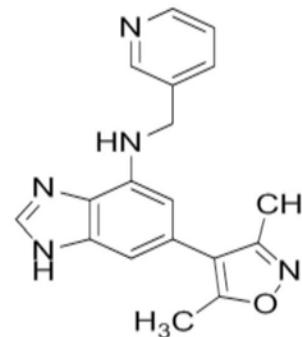
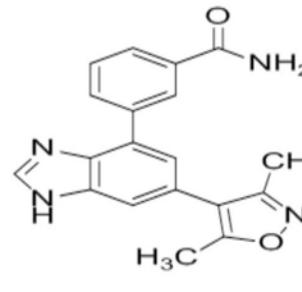
[0782]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
28	1-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺	 <p style="text-align: center;">$C_{21}H_{22}N_4O$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.45 (br.s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 6H); ESI m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99
29	3,5-二甲基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <p style="text-align: center;">$C_{16}H_{15}N_5O$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (br.s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (br.s, 1H), 7.37 (br.s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 294 [M + H] ⁺ .	>99
30	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <p style="text-align: center;">$C_{18}H_{19}N_5O_2$</p>	F	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.16 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 338 [M + H] ⁺ .	>99

[0783]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
31	N-苄基-4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 $C_{24}H_{23}N_5O_2$	F	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-7.24 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 414 [M + H] ⁺ .	98.8
32	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 $C_{18}H_{15}FN_4O$	E	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.15-6.90 (m, 5H), 6.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 323 [M + H] ⁺ .	95.9
33	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 $C_{19}H_{18}N_4O_2$	E	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	96.9

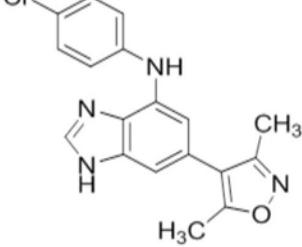
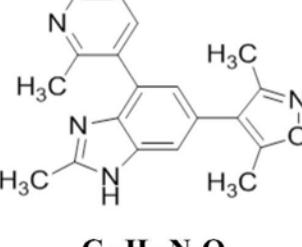
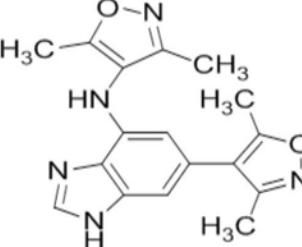
[0784]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
34	4,4'-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C18H15F3N4O2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MM m/z 377 [M + H] ⁺ .	>99
35	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C18H17N5O</chem>	G	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESI MS m/z 320 [M + H] ⁺ .	>99
36	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯甲酰胺	 <chem>C19H16N4O2</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98–7.96 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 333 [M + H] ⁺ .	98.7

[0785]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
37	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	<p style="text-align: center;">$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$</p>	G	^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ESI MS m/z 373 [M + Na] ⁺ .	93.0
38	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	<p style="text-align: center;">$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$</p>	G	^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) d 8.07 (s, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ESI m/z 337 [M + H] ⁺ .	>99
39	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	<p style="text-align: center;">$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$</p>	G	^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H] ⁺ .	98.0

[0786]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
40	N-(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 $C_{18}H_{15}ClN_4O$	E	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.16 (s, 1H), 7.31–7.29 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.09–7.07 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 339 [M + H] ⁺ .	>99
41	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 $C_{19}H_{18}N_4O$	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (br.s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H] ⁺ .	>99
42	N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺	 $C_{17}H_{17}N_5O_2$	E	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 324 [M + H] ⁺ .	>99

[0787]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
43	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	<p>C₁₆H₁₄N₆O</p>	E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI m/z 307 [M + H] ⁺ .	>99
44	N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基异噁唑-3-胺	<p>C₁₆H₁₅N₅O₂</p>	E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 310 [M + H] ⁺ .	98.9
45	4,4'-(2-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	<p>C₂₀H₂₂N₄O₂</p>	I	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.55–3.40 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI m/z 351 [M + H] ⁺ .	99.0

[0788]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
46	4,4'-(2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		J	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50–7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ESI m/z 353 [M + H] ⁺ .	98.1
47	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		G	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53–8.51 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI MS m/z 320 [M + H] ⁺ .	>99

[0789]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
48	4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 321 [M + H] ⁺ .	98.4
49	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 336 [M + H] ⁺ .	97.7
50	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.00–8.80 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60–7.40 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 373 [M + H] ⁺ .	>99

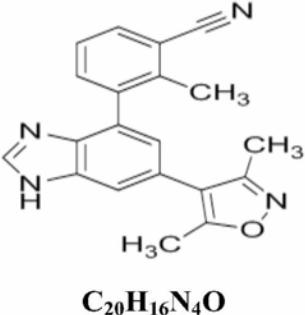
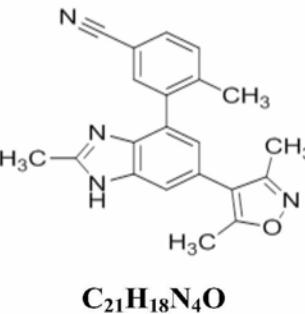
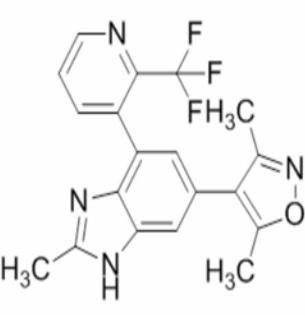
[0790]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
51	4-(4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	<p>$C_{20}H_{19}N_3O_2$</p>	D	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.5–12.14 (m, 1H), 8.21–8.19 (m, 1H), 7.61 (s, 0.7H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 0.56H), 7.25–7.03 (m, 3.77H), 3.71 (m, 3H), 2.44 (m, 3H), 2.31–2.26 (m, 6H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99
52	3,5-二甲基-4-(2-甲基-7-(3-甲基异噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑	<p>$C_{17}H_{16}N_4OS$</p>	L	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (br s, 6H), 2.29 (s, 3H); MS m/z 325 [M + H] ⁺ .	97.6
53	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	<p>$C_{19}H_{18}N_4O$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 2H), 7.60–7.40 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H] ⁺ .	>99

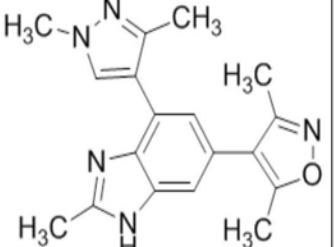
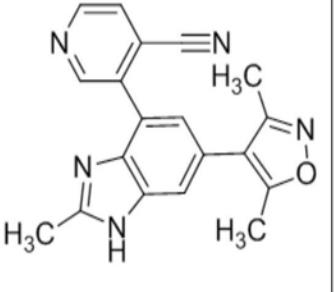
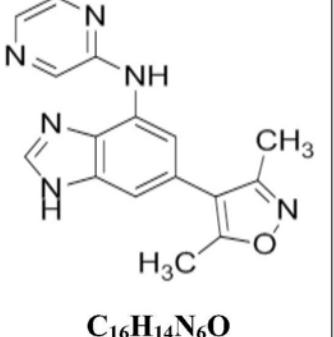
[0791]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
54	4,4'-(1-甲基-1H-𫫇唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 323 [M + H] ⁺ .	>99
55	4,4'-(2-甲基-2H-𫫇唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); ESI m/z 323 [M + H] ⁺ .	>99
56	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2(1H)-吡啶-2(1H)-酮		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 307 [M + H] ⁺ .	>99

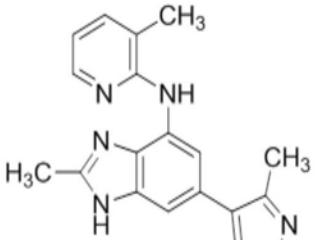
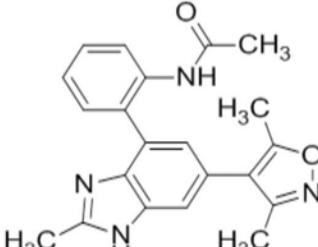
[0792]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
57	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 <chem>C20H16N4O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 329 [M + H] ⁺ .	>99
58	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈	 <chem>C21H18N4O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 343 [M + H] ⁺ .	>99
59	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C19H15F3N4O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 373 [M + H] ⁺ .	>99

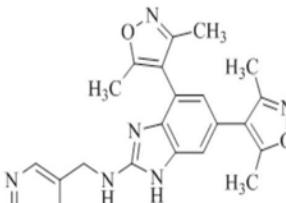
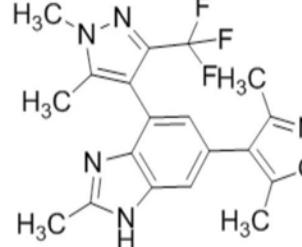
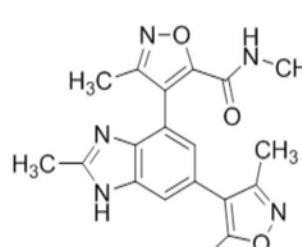
[0793]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
60	4-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C18H19N5O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.86 (br.s, 1H), 7.35 (br.s, 1H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99
61	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)异烟腈	 <chem>C19H15N5O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 9.67 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 330 [M + H] ⁺ .	>99
62	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C16H14N6O</chem>	E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 307 [M+H] ⁺	>99

[0794]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
63	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C19H19N5O</chem>	E	^1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 334 [M+H] ⁺	>99
64	N-(2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯基)乙酰胺	 <chem>C21H20N4O2</chem>	D	^1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99

[0795]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
65	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <p>$C_{23}H_{22}N_6O_2$</p>	F	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 415 [M + H] ⁺ .	98.5
66	4-(4-(1,5-二甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <p>$C_{19}H_{18}F_3N_5O$</p>	L	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 7.46 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS m/z 390 [M + H] ⁺ .	98.3
67	4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-N,3-二甲基异噁唑-5-甲酰胺	 <p>$C_{19}H_{19}N_5O_3$</p>	L	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 7.49 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MS m/z 366 [M + H] ⁺ .	>99

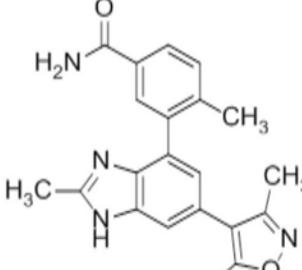
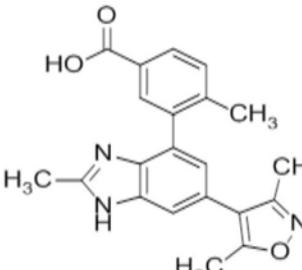
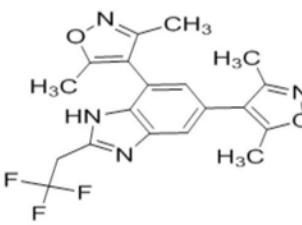
[0796]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
68	5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-甲基吡啶-2-胺	<p style="text-align: center;">$C_{19}H_{19}N_5O$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99
69	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(甲磺酰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	<p style="text-align: center;">$C_{20}H_{19}N_3O_3S$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 382 [M + H] ⁺ .	>99
70	3,5-二甲基-4-(7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑	<p style="text-align: center;">$C_{18}H_{16}N_4O$</p>	H	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.58-8.57 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	>99

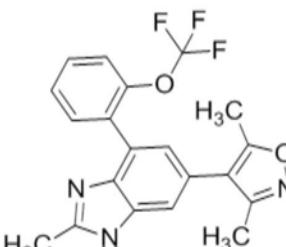
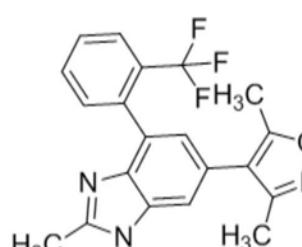
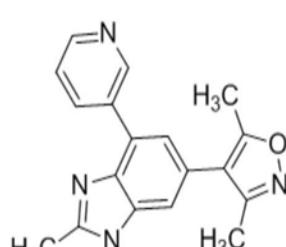
[0797]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
71	2-(6-(3,5- 二 甲基异噁唑 -4-基)-2- 甲 基-1H- 苯并 [d]咪唑-4-基)苯睛		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 329 [M + H] ⁺ .	98.9
72	4-(4-(4- 甲氧 基吡啶-3-基)-2-甲基-1H- 苯并[d]咪唑 -6-基)-3,5-二 甲基异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (br.s, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	98.6
73	3-(6-(3,5- 二 甲基异噁唑 -4-基)-1H-苯 并[d]咪唑-4- 基)-2-甲基苯 甲酰胺		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.62-7.41 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99

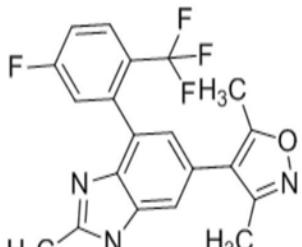
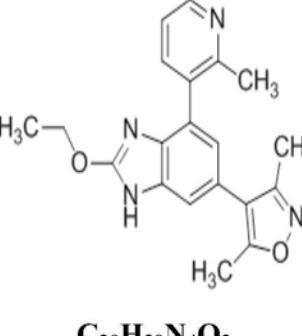
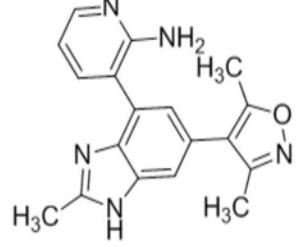
[0798]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
74	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺	 <chem>C21H20N4O2</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87-7.85 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99
75	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酸	 <chem>C21H19N3O3</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 362 [M + H] ⁺ .	>99
76	4,4'-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C19H17F3N4O2</chem>	I	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70-7.45 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.89 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 391 [M + H] ⁺ .	98.3

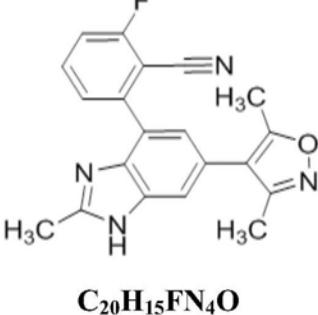
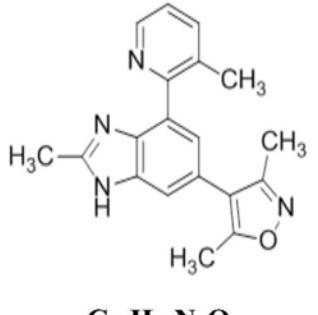
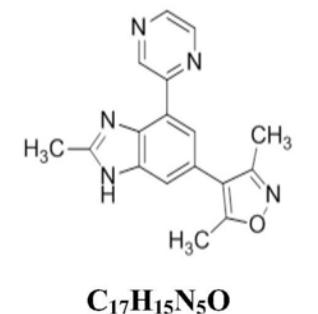
[0799]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
77	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(2-(三氟 甲氧基)苯基)1H-苯并[d] 咪唑-6-基)异 噁唑	 <chem>C20H16F3N3O2</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 4H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 388 [M + H] ⁺ .	98.6
78	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(2-(三氟 甲基)苯基)1H-苯并[d] 咪唑-6-基)异 噁唑	 <chem>C20H16F3N3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 372 [M + H] ⁺ .	98.6
79	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(吡啶-3- 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C18H16N4O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.03 (br.s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (br.s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	97.3

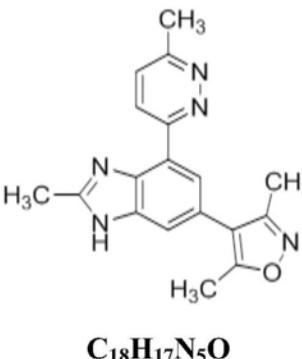
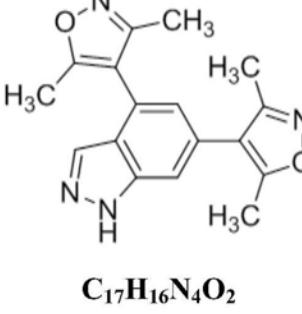
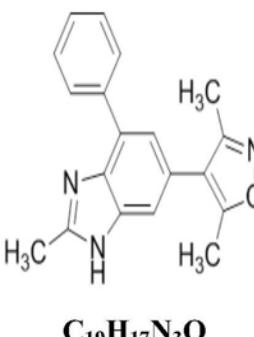
[0800]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
80	4-(4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H15F4N3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 390 [M + H] ⁺ .	>99
81	4-(2-乙氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H20N4O2</chem>	J	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.20 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.60-4.40 (bs, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.55-1.35 (bs, 3H); ESI m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99
82	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啶-2-胺	 <chem>C18H17N5O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	98.4

[0801]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
83	2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-氟苄腈		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (br.s, 1H), 7.58-7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 347 [M + H] ⁺ .	97.5
84	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.48 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (br s, 6H); MS m/z 319 [M + H] ⁺ .	>99
85	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 9.36 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MM m/z 306 [M + H] ⁺ .	98.0

[0802]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
86	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C18H17N5O</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 320 [M + H] ⁺ .	>99
87	4,4'-(1H-吲唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C17H16N4O2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 309 [M + H] ⁺ .	97.9
88	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C19H17N3O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.63 (m, 2H), 7.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 304 [M + H] ⁺ .	>99

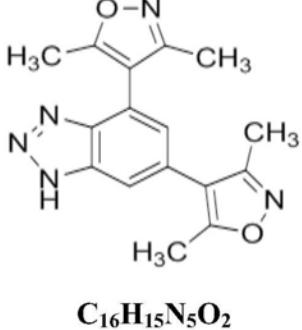
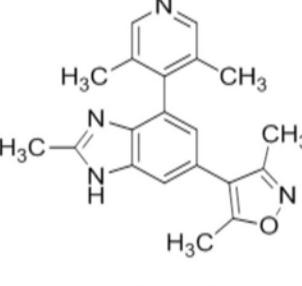
[0803]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
89	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(邻甲苯基)-1H-苯并[d] 咪唑-6-基)异 噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (br.s, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 318 [M + H] ⁺ .	>99
90	4-(4-(4-氯-2- 甲基苯基)-2- 甲基-1H-苯 并[d]咪唑-6- 基)-3,5-二甲 基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	98.5
91	4-(4-(2-氟苯 基)-2-甲基 -1H-苯并[d] 咪唑-6-基) -3,5-二甲基 异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59, (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99

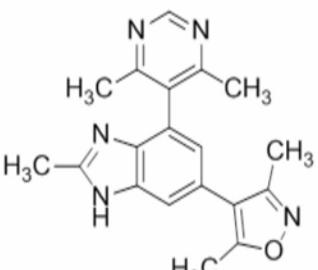
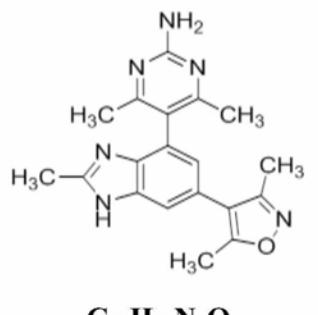
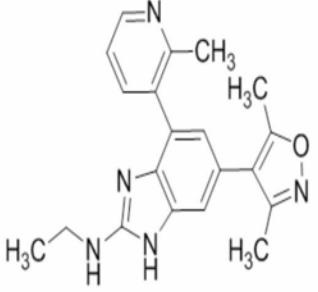
[0804]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
92	4-(4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	<p>C₂₀H₁₈FN₃O</p>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 336 [M + H] ⁺ .	>99
93	4,4'-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	<p>C₁₈H₁₈N₄O₂</p>	N	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 323 [M + H] ⁺ .	99.0
94	2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-氟苯腈	<p>C₂₀H₁₅FN₄O</p>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03-7.93 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99

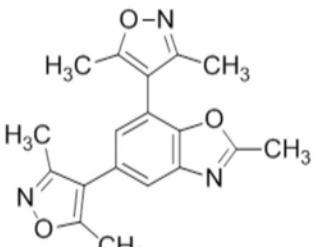
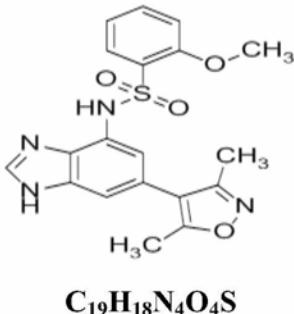
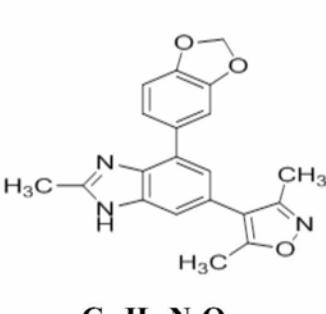
[0805]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
95	4,4'-(1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C16H15N5O2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 308 [M - H] ⁻ .	>99
96	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C20H16F3N3O2</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 388 [M + H] ⁺ . HPLC >99%	>99
97	4-(4-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H20N4O</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.36 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 6H); MM m/z 333 [M + H] ⁺ .	96.7

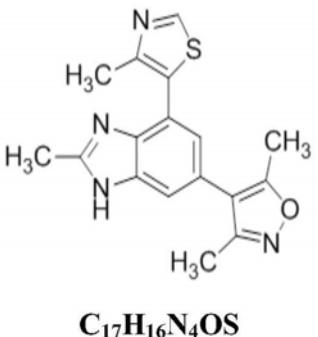
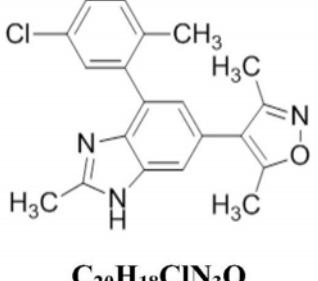
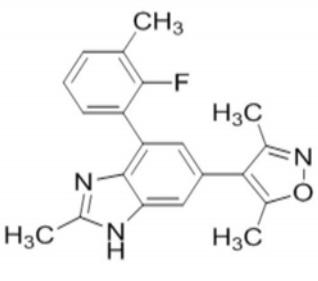
[0806]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
98	4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C19H19N5O</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); MM m/z 334 [M + H] ⁺ .	98.1
99	5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4,6-二甲基嘧啶-2-胺	 <chem>C19H20N6O</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 7.37 (br s, 1H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); MM m/z 349 [M + H] ⁺ .	96.5
100	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <chem>C20H21N5O</chem>	无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 348 [M + H] ⁺ .	>99

[0807]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
101	5,7-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基苯并[d]噁唑	 <chem>C18H17N3O3</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 324 [M + H] ⁺ .	97.8
102	N-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲氧基苯磺酰胺	 <chem>C19H18N4O4S</chem>	无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3 H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI MS m/z 399 [M + H] ⁺ .	90.0
103	4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H17N3O3</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 348 [M + H] ⁺ .	>99

[0808]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
104	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C17H16N4OS</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.63-7.36 (m, 1H), 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 6H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 325 [M + H] ⁺ .	>99
105	4-(4-(5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H18ClN3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (br.s, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	97.8
106	4-(4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H18FN3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (br.s, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 336 [M + H] ⁺ .	98.7

[0809]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
107	4-(4-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 368 [M + H] ⁺ .	97.8
108	4-(4-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (br.s, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 7.00 (br.s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	96.4
109	4-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (br.s, 1H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (br.s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99

[0810]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
110	4-(4-(异喹啉-8-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.46 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 355 [M + H] ⁺ .	>99
111	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-8-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 355 [M + H] ⁺ .	97.7
112	4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	>99

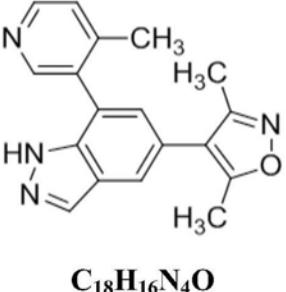
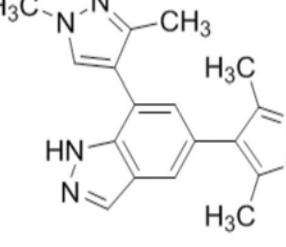
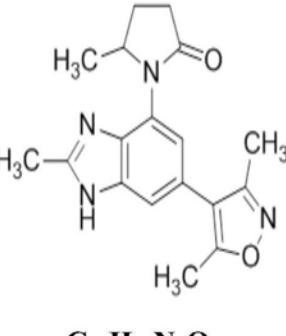
[0811]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
113	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(5-甲基噻 唑-4-基)-1H- 苯并[d]咪唑 -6-基)异噁唑		L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.97 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (br s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 325 [M + H] ⁺ .	95.2
114	4-(4-(2-甲氧 基-4-甲基吡 啶-3-基)-2- 甲基-1H-苯 并[d]咪唑-6- 基)-3,5-二甲 基异噁唑		L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); MM m/z 349 [M + H] ⁺ .	96.4
115	3,5-二甲基 -4-(2-甲基 -4-(1-甲基 -3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4- 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-基)异噁唑		L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MM m/z 376 [M + H] ⁺ .	>99

[0812]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
116	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		F	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); APCI m/z 352 [M + H] ⁺ .	97.9
117	4-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 348 [M + H] ⁺ .	>99
118	4-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	>99

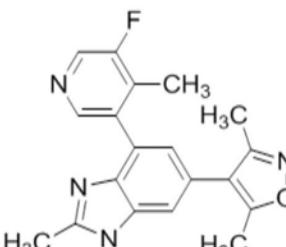
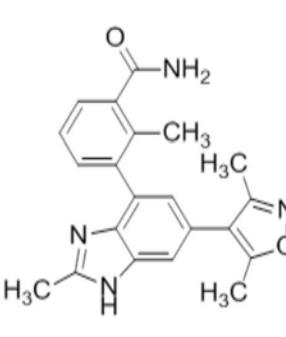
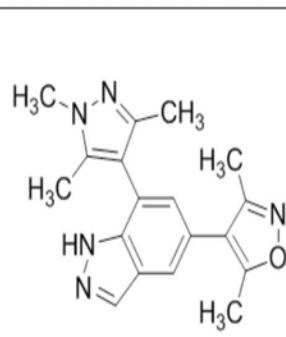
[0813]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
119	3,5-二甲基-4-(7-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-𫫇唑-5-基)异噁唑	 $C_{18}H_{16}N_4O$	H	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	>99
120	4-(7-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-𫫇唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑	 $C_{17}H_{17}N_5O$	H	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 308 [M + H] ⁺ .	>99
121	1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-甲基吡咯烷-2-酮	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	无	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31-1.84 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI m/z 325 [M + H] ⁺ . HPLC >99%	>99

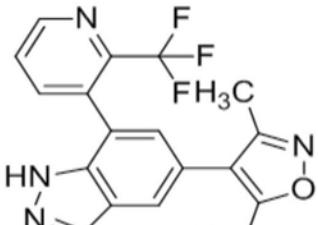
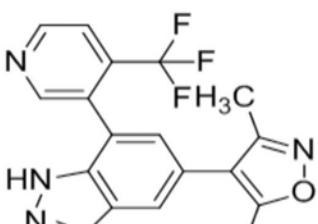
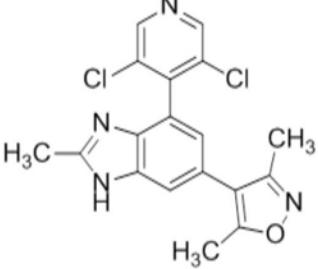
[0814]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
122	1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)哌啶-2-酮	<p>C₁₈H₂₀N₄O₂</p>	无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.69-G1392.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 4H); ESI m/z 325 [M + H] ⁺ . HPLC >99%	>99
123	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	<p>C₂₁H₁₈N₄O</p>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (br.s, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 343 [M + H] ⁺ .	>99
124	4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	<p>C₂₀H₁₆N₄OS</p>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.31 (s, 1H), 8.45 (br.s, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (br.s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99

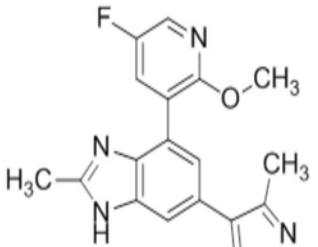
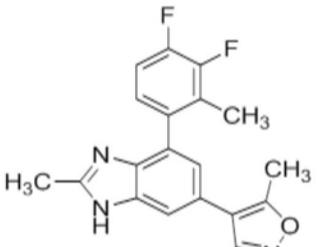
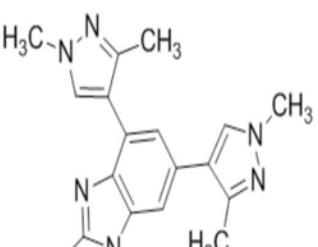
[0815]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
125	4-(4-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C19H17FN4O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.52 (br.s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (d, J = 2.0 Hz, 3H); ESI m/z 337 [M + H] ⁺ .	>99
126	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺	 <chem>C21H20N4O2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99
127	3,5-二甲基-4-(7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-𫫇唑-5-基)异噁唑	 <chem>C18H19N5O</chem>	H	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99

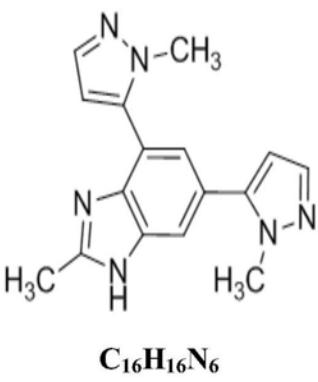
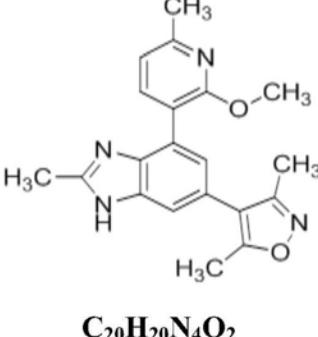
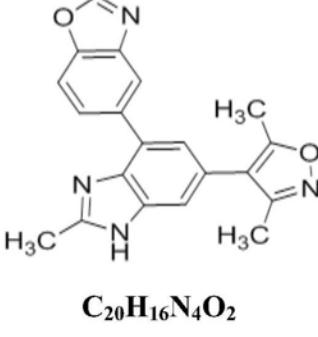
[0816]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
128	3,5-二甲基-4-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑	 <chem>C18H13F3N4O</chem>	H	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 359 [M + H] ⁺	>99
129	3,5-二甲基-4-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)异噁唑	 <chem>C18H13F3N4O</chem>	H	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.85–8.83 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.76–7.73 (m, 2H), 7.19 (s, 1H); 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 359 [M + H] ⁺	>99
130	4-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C18H14Cl2N4O</chem>	L	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD-d4) δ 8.68 (br s, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 373 [M + H] ⁺ .	96.5

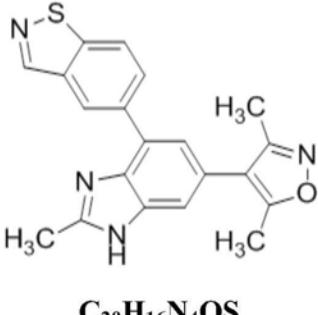
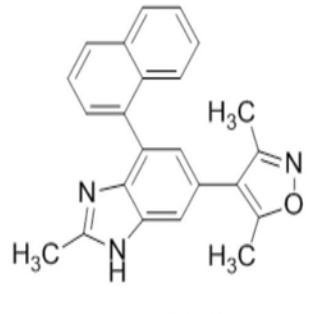
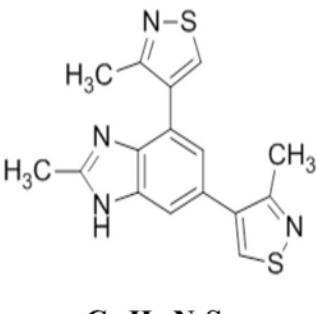
[0817]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
131	4-(4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C19H17FN4O2</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD-d4) δ 8.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MM m/z 353 [M + H] ⁺ .	95.3
132	4-(4-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H17F2N3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.26–7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 354 [M + H] ⁺ .	98.8
133	4,6-双(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑	 <chem>C18H20N6</chem>	A	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (br. s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (br s, 3H); ESI m/z 321 [M + H] ⁺ .	98.2

[0818]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
134	2- 甲基 -4,6- 双 (1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑	 <p>$C_{16}H_{16}N_6$</p>	A	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (br.s, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); ESI m/z 293 [M + H] ⁺ .	98.9
135	4-(4-(2- 甲氧 基-6- 甲基吡 喹 -3- 基)-2- 甲基-1H- 苯 并[d] 咪唑-6- 基)-3,5- 二甲 基异 嘧唑	 <p>$C_{20}H_{20}N_4O_2$</p>	L	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MM m/z 349 [M + H] ⁺ .	96.5
136	5-(6-(3,5- 二 甲基异 嘙唑 -4- 基)-2- 甲基-1H- 苯并 [d] 咪唑-4-基)苯并[d] 噹唑	 <p>$C_{20}H_{16}N_4O_2$</p>	D	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 345 [M + H] ⁺ .	98.8

[0819]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
137	4-(4-(苯并[d]异噻唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H16N4OS</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.75-8.40 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-7.85 (m, 1H), 7.44 (br.s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99
138	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C23H19N3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.63-7.48 (m, 5H), 7.40 (br.s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI m/z 354 [M + H] ⁺ .	97.2
139	4,4'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3-甲基异噻唑)	 <chem>C16H14N4S2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESI m/z 327 [M + H] ⁺ .	95.5

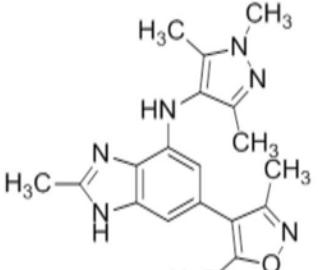
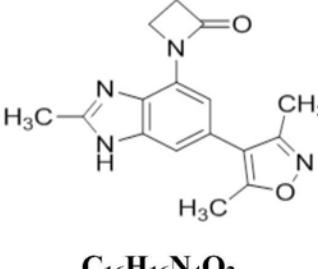
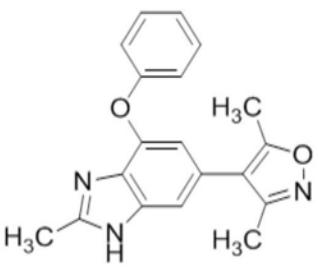
[0820]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
140	4,4'-(3-甲基-1H-吲哚-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (d, J = 0.9 Hz, 3H); ESI m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99
141	2-甲基-4,6-双(4-甲基噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑		A	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 325 [M + H] ⁺ .	>99
142	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		G	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 333 [M + H] ⁺ .	95.0

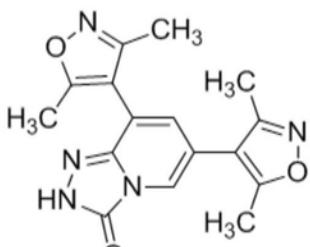
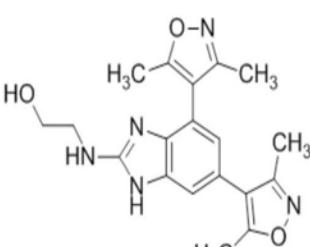
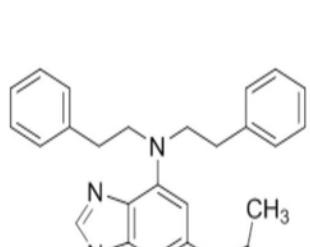
[0821]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
143	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C19H19N5O</chem>	K	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.30-7.80 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.90-7.30 (bs, 1H), 6.60-6.90 (bs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99
144	4-(4-(2-氯苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C19H16ClN3O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58 (br.s, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 338 [M + H] ⁺ .	96.9
145	4-(4-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C21H17N3OS</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 和 12.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 和 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 和 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 和 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 2.62 和 2.59 (s, 3H), 2.46 和 2.45 (s, 3H), 2.29 和 2.28 (s, 3H); ESI m/z 360 [M + H] ⁺ .	>99

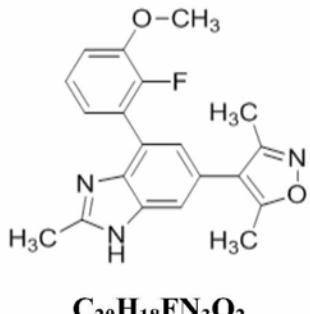
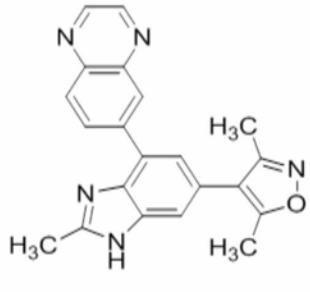
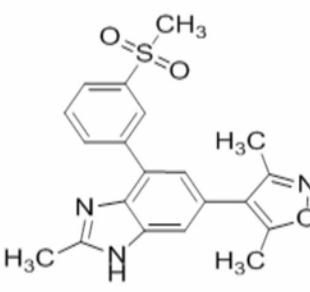
[0822]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
146	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C19H22N6O</chem>	K	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6.67 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H] ⁺ ;	98.8
147	1-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基杂环丁烷-2-酮	 <chem>C16H16N4O2</chem>	K	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6.60-7.80 (bm, 2H), 3.70-4.30 (bm, 2H), 3.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 297 [M + H] ⁺ ;	98.8
148	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C19H17N3O2</chem>	M	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	95.6

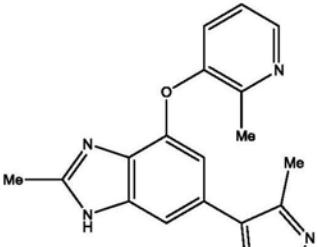
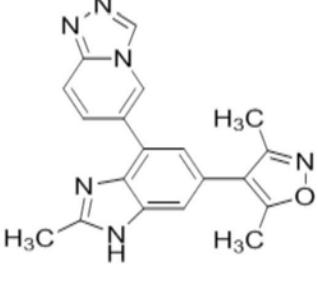
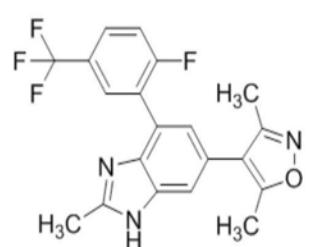
[0823]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
149	6,8-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	 <chem>C16H15N5O3</chem>	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.58 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 326 [M + H] ⁺ .	>99
150	2-((4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)乙醇	 <chem>C19H21N5O3</chem>	F	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI MS m/z 368 [M + H] ⁺ .	>99
151	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺	 <chem>C28H28N4O</chem>	G	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 10H), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 437 [M + H] ⁺ .	>99

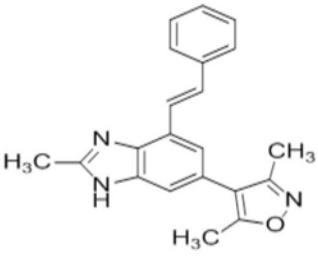
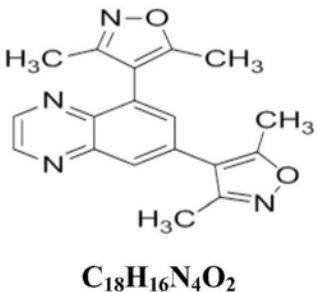
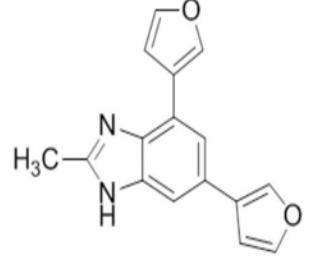
[0824]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
152	4-(4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H18FN3O2</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (br.s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	>99
153	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹喔啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C21H17N5O</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 8.65-8.15 (m, 3H), 7.49 (br.s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 356 [M + H] ⁺ .	>99
154	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C20H19N3O3S</chem>	D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (br.s, 1H), 8.17 (br.s, 1H), 8.00 (br.s, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 7.44 (br.s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 382 [M + H] ⁺ .	>99

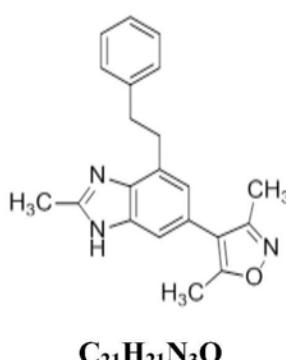
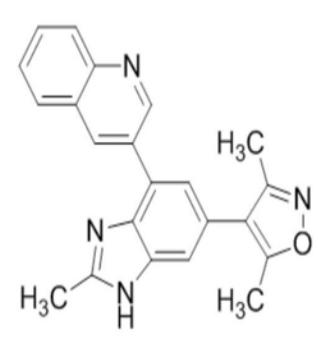
[0825]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
155	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C19H18N4O2</chem>	M	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (br.s, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	99.0
156	4-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C19H16N6O</chem>	L	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.55 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 345 [M + H] ⁺ .	93.5
157	4-(4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C20H15F4N3O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 (br.s, 1H), 7.80 (br.s, 1H), 7.48 (br.s, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 390 [M + H] ⁺ .	>99

[0826]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
158	(E)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C21H19N3O</chem>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72-7.65 (m, 3H), 7.49-7.24 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 330 [M + H] ⁺ .	>99
159	4,4'-(喹喔啉-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C18H16N4O2</chem>	无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 321 [M + H] ⁺ >99%.	>99
160	4,6-二(呋喃-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑	 <chem>C16H12N2O2</chem>	A	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); ESI m/z 265 [M + H] ⁺	>99

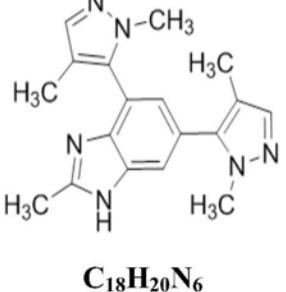
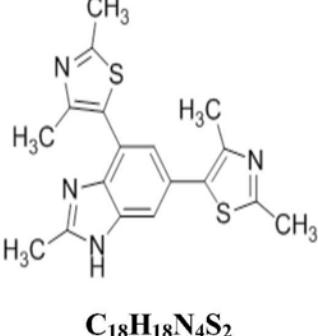
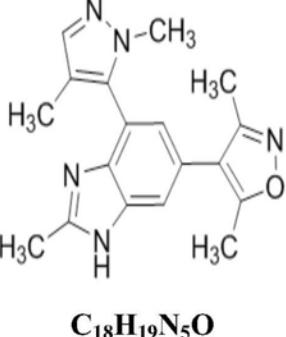
[0827]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
161	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <p>C₂₁H₂₁N₃O</p>	无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.24-7.13 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI MS m/z 332 [M + H] ⁺ .	96.2
162	4-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <p>C₂₀H₁₅ClF₃N₃O</p>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (br.s, 3H), 7.51 (br.s, 1H), 7.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI m/z 406 [M + H] ⁺ .	>99
163	3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-(喹啉-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <p>C₂₂H₁₈N₄O</p>	D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.31 (br.s, 1H), 8.77 (br.s, 1H), 8.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 355 [M + H] ⁺ .	>99

[0828]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
164	2- 甲基 -4,6- 二(1H- 吡咯 -3-基)-1H-苯 并[d]咪唑		无	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52-7.20 (m, 2H), 7.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.5, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.47 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ESI m/z 263 [M + H] ⁺	>99
165	N-(6-(3,5- 二 甲基异噁唑 -4- 基)-2- 甲 基-1H- 苯并 [d]咪唑-4-基)苯甲酰胺		K	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.00-7.50 (br, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 347 [M + H] ⁺	98.2
166	3,5- 二 甲基 -4-(2- 甲基 -4-(4- 甲基噻 吩-3-基)-1H- 苯并[d]咪唑 -6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (br.s, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H); ESI m/z 324 [M + H] ⁺ .	>99

[0829]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
167	4,6-双(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑	 $C_{18}H_{20}N_6$	A	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (br.s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ESI m/z 321 [M + H] ⁺ .	>99
168	5,5'-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(2,4-二甲基噻唑)	 $C_{18}H_{18}N_4S_2$	A	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.51 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 3H); ESI m/z 355 [M + H] ⁺ .	>99
169	4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 $C_{18}H_{19}N_5O$	D	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60-7.49 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (br.s, 3H); ESI m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99

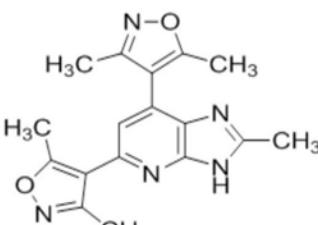
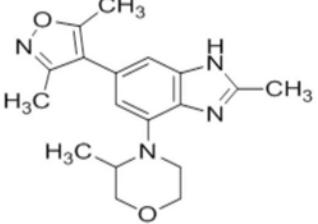
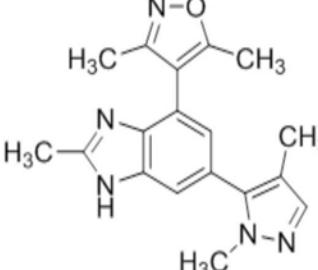
[0830]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
170	4-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53-7.41 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 339 [M + H] ⁺ .	>99
171	4-((4-((4-甲氧基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		M	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H] ⁺ .	>99
172	3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苄腈		M	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (br.s, 1H), 6.59 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 359 [M + H] ⁺ .	>99

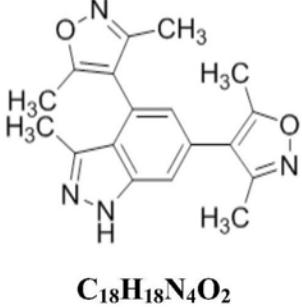
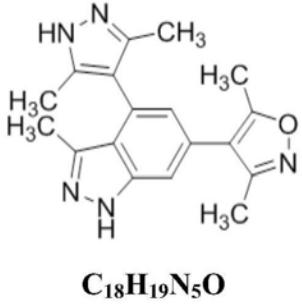
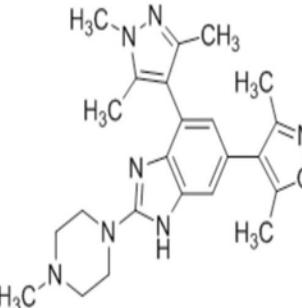
[0831]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
173	4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吗啉		K	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6.99 (brs, 1H), 6.53 (brs, 1H), 3.93 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.20-3.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 313 [M + H] ⁺ ;	97.6
174	3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酰胺		无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (br.s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); APCI m/z 377 [M + H] ⁺	>99
175	3-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-4-甲基苯甲酸		无	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); APCI m/z 378 [M + H] ⁺ .	>99

[0832]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
176	4,4'-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5,7-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <p style="text-align: center;">$C_{17}H_{17}N_5O_2$</p>	无一般程序	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 324 [M + H] ⁺ .	>99
177	4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-甲基吗啉	 <p style="text-align: center;">$C_{18}H_{22}N_4O_2$</p>	K	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-6.40 (m, 2H), 4.20-3.70 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ESI m/z 327 [M + H] ⁺ .	96.7
178	4-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <p style="text-align: center;">$C_{18}H_{19}N_5O$</p>	无一般程序	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺ .	

[0833]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
179	4,4'-(3-甲基-1H-吡唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C18H18N4O2</chem>	无一般程序	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.09 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI MS m/z 321 [M - H] ⁻ .	
180	4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <chem>C18H19N5O</chem>	无一般程序	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 6H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺ .	
181	3,5-二甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	 <chem>C23H29N7O</chem>	O	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 420 [M + H] ⁺ .	

[0834]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
182	3,5-二甲基 -4-(1-甲基 -7-(1,3,5-三 甲基-1H-吡 唑-4-基)-1H- 苯并[d]咪唑 -5-基)异噁唑		N	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI MS m/z 336 [M + H] ⁺ .	
183	3,5-二甲基 -4-(2-(4-甲基 哌嗪-1-基)-4-(2-甲基 吡啶-3-基)-1H-苯并[d] 咪唑-6-基)异 噁唑		无一 般程 序	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.21 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.74 (br s, 4H), 2.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); ESI MS m/z 401 [M - H] ⁻ .	

[0835]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
184	4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉	<p style="text-align: center;">$C_{22}H_{26}N_6O_2$</p>	O	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.78 -3.82 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 407 [M + H] ⁺ .	
185	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	<p style="text-align: center;">$C_{24}H_{31}N_7O$</p>	O	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.12 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.70 (br s, 1H), 2.88-2.90 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H); ESI MS m/z 434 [M + H] ⁺ .	

[0836]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
186	3-(6-(3,5- 二 甲基异噁唑 -4- 基)-2-(4- 甲基哌嗪-1- 基)-1H-苯并 [d]咪唑-4-基)-4-甲基苄睛	<p style="text-align: center;">$C_{25}H_{26}N_6O$</p>	P	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.58 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ESI MS m/z 425 [M - H] ⁻ .	
187	3,5- 二 甲 基 -4-(2-(甲 基 硫 基)-4-(1,3,5- 三 甲 基-1H- 吡 唑-4-基)-1H- 苯并[d]咪唑 -6-基)异噁唑	<p style="text-align: center;">$C_{19}H_{21}N_5OS$</p>	无一 般程 序	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (br s, 1H), 7.55 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESI MS m/z 368 [M + H] ⁺ .	
188	3,5- 二 甲 基 -4-(1- 甲 基 -2-(甲基硫基)-4-(1,3,5- 三 甲 基-1H- 吡 唑-4-基)-1H- 苯并[d]咪唑 -6-基)异噁唑	<p style="text-align: center;">$C_{20}H_{23}N_5OS$</p>	无一 般程 序	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M + H] ⁺ .	

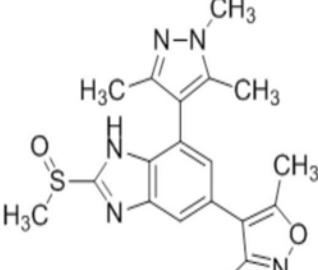
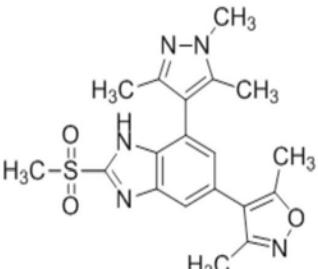
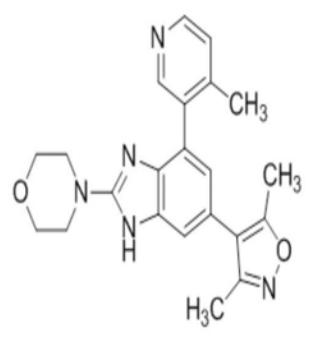
[0837]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
189	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺	<p>$C_{25}H_{28}N_6O_2$</p>	Q	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.60 (br s, 4H), 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); ESI MS m/z 445 [M + H] ⁺ .	
190	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	<p>$C_{23}H_{28}N_6O_2$</p>	O	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.12 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 3.96-3.40 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H); ESI MS m/z 421 [M + H] ⁺ .	

[0838]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
191	3,5-二甲基-4-(1-甲基-2-(甲基硫基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑		无一 般程 序	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M + H] ⁺ .	
192	4,4'-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无一 般程 序	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.90 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.44 (br s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (br s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI MS m/z 387 [M + H] ⁺ .	
192	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈		P	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.69 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.49-3.55 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ESI MS m/z 414 [M + H] ⁺ .	

[0839]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
194	3,5-二甲基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑	 <chem>C19H21N5O2S</chem>	无一般程序	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58 (br s, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M - H] ⁻ .	
195	3,5-二甲基-4-(2-(甲磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑	 <chem>C19H21N5O3S</chem>	无一般程序	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI MS m/z 398 [M - H] ⁻ .	
196	4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉	 <chem>C22H23N5O2</chem>	R	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.65 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.77 (br s, 4H), 3.62 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); ESI MS m/z 390 [M + H] ⁺ .	

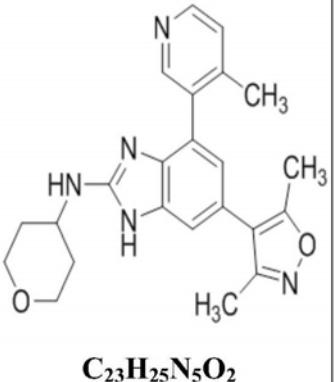
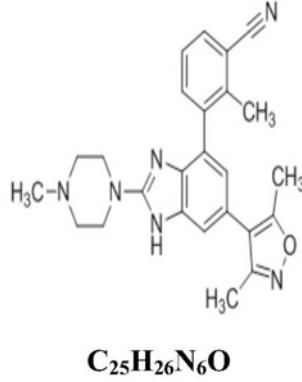
[0840]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
197	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺	<p>C₂₄H₂₅N₅O₃</p>	Q	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.86 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.49-3.55 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 432 [M + H] ⁺ .	
198	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯腈	<p>C₂₅H₂₅N₅O₂</p>	P	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.53 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H); ESI MS m/z 428 [M + H] ⁺ .	

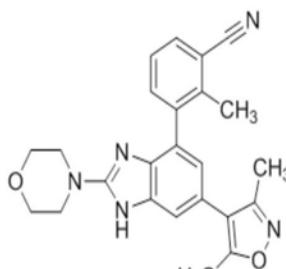
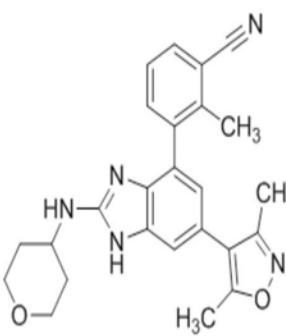
[0841]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
199	3,5-二甲基 -4-(2-(4-甲基 哌嗪-1-基)-4-(4-甲基 吡啶-3-基)-1H-苯并[d] 咪唑-6-基)异 噁唑	 C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O	R	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.51 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.67 (br t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.47 (br t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 9H); ESI MS m/z 403 [M + 1] ⁺ .	
200	3-(6-(3,5-二 甲基异噁唑 -4-基)-2-((四 氢-2H-吡喃 -4-基)氨基)-1H-苯并[d] 咪唑-4-基)-4-甲基苯甲 酰胺	 C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃	Q	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.87 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.53 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.48-1.64 (m, 2H); ESI MS m/z 446 [M + H] ⁺ .	

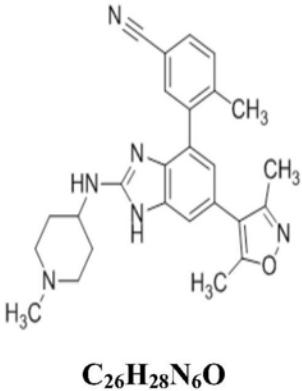
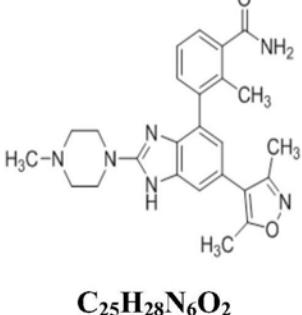
[0842]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
201	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <p style="text-align: center;">$C_{23}H_{25}N_5O_2$</p>	R	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11.40 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.95–3.92 (m, 2H), 3.44 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H). ESI MS m/z 404 [M + H] ⁺ .	
202	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 <p style="text-align: center;">$C_{25}H_{26}N_6O$</p>	S	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 425 [M - H] ⁻ .	

[0843]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
203	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 $C_{24}H_{23}N_5O_2$	S	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 414 [M + H] ⁺ .	
204	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 $C_{25}H_{25}N_5O_2$	S	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); ESI MS m/z: 428 [M + H] ⁺ .	

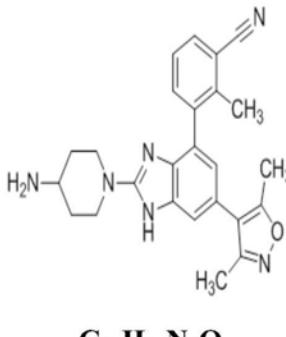
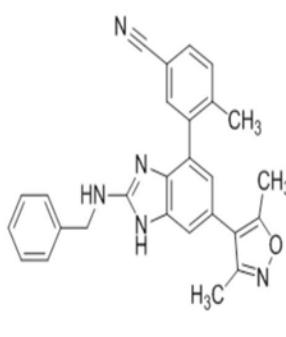
[0844]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
205	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈	 <p>C₂₆H₂₈N₆O</p>	P	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (br s, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 2.84–2.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (br s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.02–2.12 (m, 2H), 1.52–1.67 (m, 2H); ESI MS <i>m/z</i> 441 [M + H] ⁺ .	
206	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺	 <p>C₂₅H₂₈N₆O₂</p>	Q	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42–7.50 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 3.59 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS <i>m/z</i> 445 [M + H] ⁺ .	

[0845]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
207	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺	<p style="text-align: center;">$C_{25}H_{27}N_5O_3$</p>	Q	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95–3.98 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.46–3.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01–2.04 (m, 2H), 1.52–1.62 (m, 2H); ESI MS <i>m/z</i> 446 [M + H] ⁺ .	
208	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺	<p style="text-align: center;">$C_{24}H_{25}N_5O_3$</p>	Q	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 3.78–3.81 (m, 4H), 3.52–3.54 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI MS <i>m/z</i> 432 [M + H] ⁺ .	

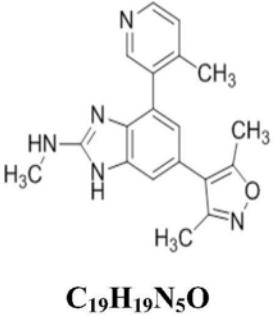
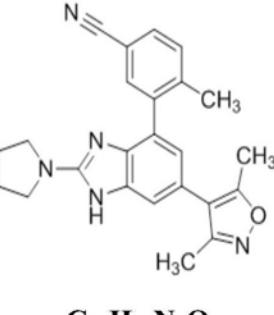
[0846]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
209	3-(2-(4-氨基哌啶-1-基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 <p style="text-align: center;">$C_{25}H_{26}N_6O$</p>	S	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.02–3.14 (m, 2H), 2.81–2.95 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87–1.96 (m, 2H), 1.34–1.49 (m, 2H); ESI MS m/z 425 [M - H] ⁻ .	
210	3-(2-(苄氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈	 <p style="text-align: center;">$C_{27}H_{23}N_5O$</p>	P	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); ESI MS m/z 434 [M + H] ⁺ .	

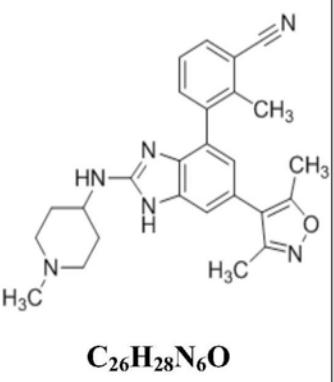
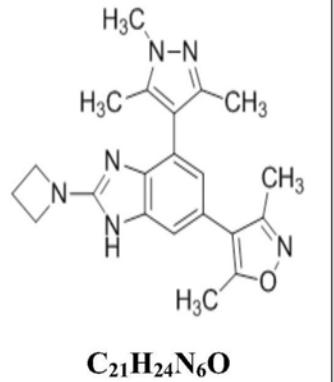
[0847]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
211	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈	<p>C₂₆H₂₂N₆O</p>	P	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.47–7.54 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 435 [M + H] ⁺ .	
212	N- 苄 基 -6-(3,5- 二 甲 基异噁唑-4- 基)-4-(1,3,5- 三 甲 基-1H- 吡 呪 -4- 基)-1H-苯并[d] 咪 呕 -2- 肼	<p>C₂₅H₂₆N₆O</p>	O	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28–7.49 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESI MS m/z 427 [M + H] ⁺ .	
213	3,5- 二 甲 基 -4-(2- (吡 咯 烷 -1- 基)-4-(1,3,5- 三 甲 基-1H- 吡 呕 -4- 基)-1H- 苯并[d] 咪 呕 -6- 基)异噁唑	<p>C₂₂H₂₆N₆O</p>	O	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54–3.62 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.03–2.11 (m, 4H); ESI MS m/z 389 [M - H] ⁻ .	

[0848]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
214	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <p>C₁₉H₁₉N₅O</p>	R	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.28–7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 3.08 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI MS m/z 334 [M + H] ⁺ .	
215	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苄腈	 <p>C₂₄H₂₃N₅O</p>	P	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (br. s., 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (t, J = 6.4 Hz, 4H); ESI MS m/z 398 [M + H] ⁺ .	

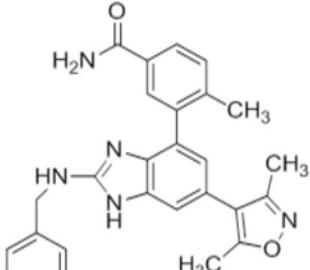
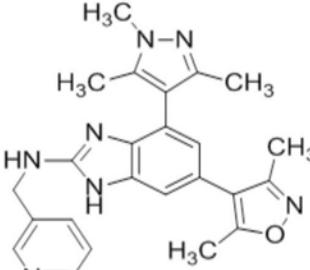
[0849]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
216	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基苄腈	 <p style="text-align: center;">$C_{26}H_{28}N_6O$</p>	S	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.60–3.74 (m, 1H), 2.82–2.94 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17–2.26 (m, 2H), 1.99–2.10 (m, 2H), 1.51–1.68 (m, 2H); ESI MS m/z 439 [M - H] ⁻ .	
217	4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑	 <p style="text-align: center;">$C_{21}H_{24}N_6O$</p>	O	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.45–2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 375 [M - H] ⁻ .	

[0850]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
218	(3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮	<p style="text-align: center;">$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$</p>	无一般程序	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (br. s., 2H), 7.38–7.45 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 1.93–2.00 (m, 2H), 1.85–1.93 (m, 2H); ESI MS m/z 470 [M + H] ⁺ .	
219	3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺	<p style="text-align: center;">$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$</p>	Q	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.79–7.91 (m, 3H), 7.36–7.48 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (br s, 3H); ESI MS m/z 453 [M + H] ⁺ .	

[0851]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
220	3-(2-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-4-甲基苯甲酰胺	 <p style="text-align: center;">$C_{27}H_{25}N_5O_2$</p>	Q	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79–7.90 (m, 2H), 7.21–7.49 (m, 6H), 7.18 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 452 [M + H] ⁺ .	
221	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <p style="text-align: center;">$C_{24}H_{25}N_7O$</p>	O	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (br s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.64–4.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06–2.20 (m, 6H); ESI MS m/z 426 [M - H] ⁻ .	

[0852]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
222	N- 苄 基 -6-(3,5- 二 甲 基异噁唑-4- 基)-4-(4- 甲 基吡啶-3-基)1H-苯并[d] 咪唑-2-胺	<p style="text-align: center;">$C_{25}H_{23}N_5O$</p>	R	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.32-7.21 (m, 6H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.24 (br. s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 410 [M + H] ⁺ .	
223	6-(3,5- 二 甲 基异噁唑-4- 基)-4-(4- 甲 基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3- 基甲基)-1H- 苯并[d]咪唑 -2-胺	<p style="text-align: center;">$C_{24}H_{22}N_6O$</p>	R	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.07 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	

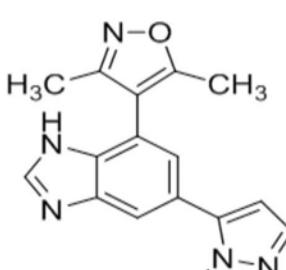
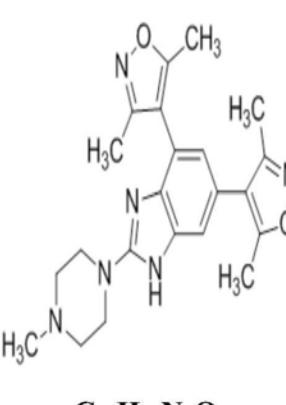
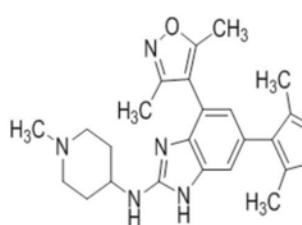
[0853]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
224	3,5-二甲基-4-(4-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑	<p style="text-align: center;">$C_{22}H_{23}N_5O$</p>	R	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.21 (br. s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.60–3.56 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.01–1.97 (m, 4H); ESI MS m/z 374 [M + H] ⁺ .	
225	3-氨基-5-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	<p style="text-align: center;">$C_{18}H_{17}N_5O_2$</p>	D	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 336 [M + H] ⁺ .	94.8
226	4-(4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吗啉	<p style="text-align: center;">$C_{21}H_{23}N_5O_3$</p>	F	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 394 [M + H] ⁺ .	98.6

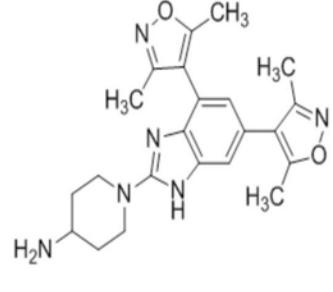
[0854]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
227	4,4'-(5-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无一 般程 序	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 353 [M + H] ⁺ .	98.6
228	4,4'-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)		无一 般程 序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 0.7H), 12.18 (s, 0.3H), 7.60 (s, 0.3H), 7.41 (s, 0.7H), 7.06 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 4H); ESI m/z 393 [M + H] ⁺ .	94.8
229	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		F	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H); ESI m/z 408 [M + H] ⁺ .	>99

[0855]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
230	3,5-二甲基-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)异噁唑	 <chem>C16H15N5O</chem>	无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (br.s, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 294 [M + H] ⁺ .	>99
231	4,4'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二基)双(3,5-二甲基异噁唑)	 <chem>C22H26N6O2</chem>	F	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 407 [M + H] ⁺ .	>99
232	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 <chem>C23H28N6O2</chem>	F	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 11H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H); ESI m/z 421 [M + H] ⁺ .	>99

[0856]

实施例 化合物	化学名	结构	一般 程序	表征	纯度 HPLC (%)
233	4,6-双(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	 $C_{22}H_{26}N_6O_2$	F	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H); ESI m/z 407 [M + H] ⁺ .	>99

[0857] 实施例1:结合单独BET溴结构域的四乙酰化组蛋白H4的抑制

[0858] 将蛋白质克隆且过度表达为具有N-末端6xHis标签,然后通过镍亲和、接着尺寸排阻色谱法进行纯化。简言之,用重组表达载体转化大肠杆菌 BL21 (DE3) 细胞,所述载体编码来自Brd2、Brd3、Brd4的N-末端镍亲和标记的溴结构域。将细胞培养物在37℃下摇动孵育至适当密度并且用 IPTG诱导过夜。将溶解细胞的上清液上样至Ni-IDA柱上用于纯化。级分洗涤蛋白质、浓缩并且通过尺寸排阻色谱法进一步纯化。级分代表单体蛋白的级分、浓缩、等分并且冷冻在-80℃下用于在随后实验中使用。

[0859] 四乙酰化组蛋白H4与BET溴结构域的结合通过同质时间分辨荧光共振能量转移(**HTRF**[®])方法进行确认。将N-末端His标记的溴结构域(200nM) 和生物素化的四乙酰化组蛋白H4肽(25-50nM, Millipore) 在铕穴状化合物标记的链霉亲和素(Cisbio目录号610SAKLB) 和XL665-标记的单克隆抗-His抗体(Cisbio目录号61HISXLB) 存在于白色96孔微量滴定板(Greiner) 中孵育。对于抑制测定,将连续稀释的测试化合物以0.2% 最终DMSO浓度添加至这些反应。一式两份的孔用于每个测试的浓度。最终缓冲液浓度是30mM HEPES pH 7.4、30mM NaCl、0.3mM CHAPS、20mM 磷酸盐pH 7.0、320mM KF、0.08% BSA。在室温下孵育2小时之后,通过SynergyH4板阅读器(Biotek) 在665和620nm下测量荧光。通过665nm 相对于620nm荧光的降低来显示结合抑制活性。从剂量响应曲线确定IC₅₀值。

[0860] IC₅₀值小于或等于0.3μM的化合物被认为是高活性的(++) ; IC₅₀值为0.3至3μM的化合物认为是很有活性的(+) ; IC₅₀值为3至30μM的化合物被认为是活性的(+)。

[0861] 表2:如通过FRET测量的四乙酰化组蛋白H4与Brd4溴结构域1 (BRD4 (1) 结合的抑制

[0862]

实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)
1	+++	2	+++	3	+	4	+++
5	+	6	+++	7	+++	8	++
9	+++	10	+	11	+++	12	无活性
13	+++	14	+	15	+++	16	+++
17	+	18	+++	19	++	20	+++
21	+++	22	++	23	+++	24	+++
25	++	26	+++	27	+++	28	++
29	+++	30	+++	31	+++	32	+++
33	+++	34	+++	35	+++	36	+++
37	+++	38	+++	39	+++	40	+++

[0863]

实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)
41	+++	42	+++	43	+++	44	++
45	+++	46	+++	47	+++	48	+++
49	+++	50	+++	51	+++	52	+++
53	+++	54	+++	55	+++	56	++
57	+++	58	+++	59	+++	60	+++
61	无活性	62	++	63	++	64	+++
65	+++	66	+++	67	+++	68	+++
69	+++	70	+++	71	+	72	+++
73	+++	74	+++	75	++	76	+++
77	+++	78	++	79	+++	80	+++
81	+++	82	++	83	++	84	++
85	+++	86	++	87	+++	88	+++
89	+++	90	++	91	+++	92	+++
93	+++	94	+++	95	++	96	+++
97	+++	98	+++	99	+++	100	+++
101	+++	102	++	103	+++	104	+++

[0864]

实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)
105	+++	106	+++	107	+++	108	+++
109	+++	110	+++	111	++	112	+++
113	++	114	++	115	++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++	122	++	123	+++	124	+++
125	+++	126	+++	127	+++	128	++
129	++	130	+++	131	++	132	++
133	+	134	++	135	+++	136	+++
137	+++	138	+++	139	++	140	+++
141	无活性	142	++	143	+++	144	+++
145	++	146	+++	147	++	148	+++
149	+	150	+++	151	++	152	+++
153	+++	154	+++	155	+++	156	+++
157	+++	158	+++	159	++	160	无活性
161	+++	162	++	163	+++	164	无活性
165	++	166	+++	167	++	168	+

[0865]

实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)
169	+++	170	+++	171	+++	172	+++
173	+++	174	+++	175	+++	176	++
177	+++	178	++	179	+++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+++
185	+++	186	+++	187	+++	188	++
189	+++	190	+++	191	+++	192	+++
193	+++	194	+++	195	+++	196	++
197	+++	198	+++	199	++	200	+++
201	+++	202	++	203	+++	204	+++
205	+++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	+++	212	+++
213	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	+++	219	+++	220	+++
221	+++	222		223		224	
225	++	226	+++	227	++	228	+++
229	+++	230	++	231	+++	232	+++

[0866]

实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施 例化 合物	FRET 活性 BRD4(1)
233	+++	-	-	-	-	-	-

[0867] 实施例2:癌细胞系中cMYC表达的抑制

[0868] 将MV4-11细胞 (CRL-9591) 以 2.5×10^4 个细胞/孔的密度接种于96孔U型底板中并且用递增浓度的于含有10%FBS和青霉素/链霉素的IMDM培养基中的测试化合物或DMSO (0.1%) 处理,且在37°C孵育3小时。一式三份的孔用于每个浓度。细胞通过离心来沉淀并根据制造商说明书使用 mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获。分离的经洗脱的mRNA然后用于使用RNA UltraSense™一步试剂盒(Life Technologies)的组分连同用于 cMYC和亲环蛋白的 Applied Biosystems **TaqMan®** 引物-探针的一步定量实时PCR反应中。实时PCR板在 ViiA™7实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将cMYC的Ct值针对内部对照标准化,之后确定每种样品相对于对照的倍数表达。

[0869] IC₅₀值小于或等于0.3μM的化合物被认为是高活性的 (+++); IC₅₀值为0.3至3μM的化合物认为是很有活性的 (++) ; IC₅₀值为3至30μM的化合物被认为是活性的 (+)。

[0870] 表3:人AML MV4-11细胞中c-myc活性的抑制

[0871]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
1	++	2	++	4	++	6	++
7	++	8	无活 性	9	++	11	++
13	++	15	+	16	++	18	++
19	++	20	++	21	++	22	无活性

[0872]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
23	++	24	++	25	++	26	++
27	++	28	++	29	++	32	++
33	++	34	++	35	++	36	++
37	++	38	++	39	++	40	无活性
41	++	42	+++	43	无活 性	44	++
45	++	46	++	47	++	48	++
49	+++	50	++	51	++	52	++
53	++	54	++	55	++	56	无活性
57	+++	60	+++	64	++	66	++
67	++	68	+++	69	++	70	++
72	++	73	+++	74	++	76	++
77	+++	79	+++	80	+++	81	+++
84	++	85	+	87	++	88	++
89	+++	91	+++	92	++	93	+++
94	++	95	无活 性	97	++	98	++
99	+++	100	+++	103	++	104	++

[0873]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
105	+++	106	++	107	++	108	++
109	++	110	++	112	+++	117	+++
118	++	119	++	120	+++	121	无活性
123	+++	124	++	125	++	126	+++
127	+++	128	++	129	++	130	++
131	++	132	++	135	+++	136	+++
137	++	138	++	139	+	140	+++
142	++	143	++	144	+++	145	++
146	+++	147	++	148	+++	150	++
151	++	152	++	153	++	154	无活性
155	++	156	++	157	++	158	无活性
161	++	162	++	163	++	165	无活性
166	++	169	++	170	++	171	++
172	++	173	++	174	++	175	无活性
177	+++	178	++	179	++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+++
185	++	186	+++	187	+++	188	++

[0874]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
189	++	190	++	192	++	195	++
196	++	197	++	198	+++	200	+++
201	+++	202	+++	203	+++	204	+++
205	+++	206	++	207	++	209	++
210	++	214	+++	215	+++	216	++
225	++	226	+++	227	++	228	++
229	+++	230	++	231	+++	233	++

[0875] 实施例3:癌细胞系中细胞增殖的抑制

[0876] 将MV4-11细胞(CRL-9591)以 5×10^4 个细胞/孔的密度接种于96孔平底板中并且用递增浓度的于含有10%FBS和青霉素/链霉素的IMDM培养基中的测试化合物或DMSO(0.1%)处理。一式三份的孔用于每个浓度且仅含有培养基的孔用作对照。将板在37°C、5%CO₂孵育72小时,然后向各孔加入20μL CellTiter Aqueous One Solution(Promega)且在37°C、5%CO₂孵育另外的3-4小时。在分光光度计中于490nm获取吸光度且通过减去空白孔的信号对背景校正后计算相对于DMSO处理的细胞的细胞效价百分比。使用GraphPad Prism软件计算IC₅₀值。

[0877] IC₅₀值小于或等于0.3μM的化合物被认为是高活性的(++) ; IC₅₀值为0.3至3μM的化合物认为是很有活性的(+) ; IC₅₀值为3至30μM的化合物被认为是活性的(+)。

[0878] 表4:人AML MV-4-11细胞中细胞增殖的抑制

[0879]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性
1	++	2	++	4	++	6	++
7	++	8	无活性	9	++	11	++
13	++	15	无活性	16	++	18	++
19	++	20	++	21	++	22	无活性
23	++	24	+	25	++	26	++
27	++	28	++	29	+	32	++
33	++	34	++	35	++	36	++
37	++	38	++	39	++	40	+
41	++	42	+++	43	+	44	++
45	++	46	++	47	++	48	++
49	++	50	+++	51	++	52	++
53	++	54	+++	55	++	56	无活性
57	+++	58	+++	59	+++	60	++
64	++	66	+++	67	+	68	+++
69	++	70	++	72	++	73	+++

[0880]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性
74	++	76	++	77	++	79	++
80	++	81	+++	84	+	85	+
87	++	88	++	89	++	91	++
92	++	93	++	94	++	95	无活性
97	++	98	++	99	+++	100	++
103	++	104	++	105	++	106	++
107	++	108	++	109	++	110	++
112	++	117	+++	118	++	119	++
120	++	121	无活性	123	++	124	++
125	++	126	++	127	+++	128	++
129	++	130	++	131	++	132	++
135	++	136	++	137	++	138	++
139	无活性	140	+++	142	++	143	++
144	+++	145	+++	146	+++	147	无活性
148	++	150	++	151	++	152	++
153	++	154	++	155	++	156	+

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	实施 例化 合物	细胞增 殖活性	
[0881]	157	++	158	++	161	+	162	++
	163	++	165	+	166	++	169	++
	170	++	171	++	172	++	173	++
	174	++	175	无活性	177	++	178	+
	179	++	180	+++	181	+++	182	++
	183	+++	184	+++	185	++	186	+++
	187	+++	188	++	189	++	190	+++
	192	+	194	++	195	++	196	++
	197	++	198	+++	200	+++	201	+++
	202	+++	203	++	204	+++	205	++
	206	++	207	++	209	+++	210	+++
	214	+++	225	+	226	+++	227	+
	228	++	229	++	230	无活性	231	+++
	232	++	233	++	-	-	-	-

[0882] 实施例4:hIL-6mRNA转录的抑制

[0883] 将人白血病单核细胞淋巴瘤U937细胞(CRL-1593.2)以 3.2×10^4 个细胞/孔的密度在96孔板中接种于含有10%FBS和青霉素/链霉素的100μL RPMI-1640中，并且在37℃下在5%CO₂中在60ng/mL PMA(佛波醇-13-肉豆蔻酸酯-12-乙酸酯)中分化成巨噬细胞持续3天，之后添加目标化合物。将细胞用于0.1%DMSO中的递增浓度的测试化合物预处理1小时，之后用1ug/mL来自大肠杆菌的脂多糖刺激。一式三份的孔用于每个浓度。将细胞在37℃、

5%CO₂下孵育3小时,之后收获细胞。在收获时间,除去培养基并且将细胞在200μL PBS中漂洗。根据制造商说明书使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。经洗脱的mRNA用于使用RNA UltraSense™一步试剂盒(Life Technologies)的组分连同用于hIL-6和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan®** 引物-探针的一步定量实时PCR反应中。实时PCR板在ViiA™7实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将hIL-6的Ct值针对内部对照标准化,之后确定每种样品相对于对照的倍数表达。

[0884] IC₅₀值小于或等于0.3μM的化合物被认为是高活性的 (+++); IC₅₀值为0.3至3μM的化合物认为是很有活性的 (++) ; IC₅₀值为3至30μM的化合物被认为是活性的 (+)。

[0885] 表5:hIL-6mRNA转录的抑制

实施 例化 合物	IL-6 活性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6 活性
1	+++	2	++	4	++	6	++
7	+++	8	无活性	9	+++	11	++
13	++	15	+	16	+++	18	+++
19	++	20	+++	21	++	22	++
23	+++	24	++	25	++	26	+++
27	+++	28	++	32	++	33	++
34	++	35	++	36	++	37	++

[0886]

[0887]

实施 例化 合物	IL-6 活性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6 活性
38	++	41	+++	42	+++	43	++
44	++	49	+++	50	+++	51	++
52	++	53	+++	54	++	55	++
57	+++	58	+++	59	+++	60	+++
64	+++	66	+++	67	无活性	68	+++
69	++	70	++	72	++	73	+++
74	++	76	++	77	++	79	++
80	++	81	++	84	++	85	++
87	++	88	++	89	++	91	+++
92	+++	93	+++	94	++	95	无活 性
97	+++	98	++	99	+++	104	+++
105	+++	106	++	107	++	108	++
109	+++	110	++	112	+++	114	+++
117	+++	118	++	119	+++	120	+++
121	++	123	+++	124	++	127	+++
128	+++	129	++	130	+++	131	++
132	++	135	++	136	++	137	++
138	+++	139	++	140	+++	142	++

实施 例化 合物	IL-6 活性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6活 性	实施 例化 合物	IL-6 活性
143	++	144	+++	145	++	146	+++
147	++	148	+++	150	++	151	++
152	+++	153	++	154	+++	155	++
156	+	157	++	158	++	161	++
162	++	163	++	165	++	166	++
169	++	170	++	171	++	172	++
173	++	174	++	175	无活性	177	++
178	++	180	+++	181	+++	182	+++
201	+++	203	+++	204	+++	205	++
206	++	207	++	208	+++	209	++
210	++	211	++	212	+++	213	+++
214	++	215	++	216	+++	225	+
226	+++	227	++	228	++	229	+++
230	+	231	+++	-	-	-	-

[0889] 实施例5:hIL-17 mRNA转录的抑制

[0890] 将人外周血单核细胞在96孔板中接种(2.0×10^5 个细胞/孔)于含有20 ng/ml IL-2和青霉素/链霉素的45μL OptiMizer T细胞扩增培养基(Life Technologies)中。将细胞用递增浓度的测试化合物或DMSO(0.1%)并在37 °C、5%CO₂下孵育1小时,之后在培养基中添加10ug/ml的10倍储备OKT3抗体。一式三份的孔用于每个浓度。将细胞在37°C、5%CO₂下孵育6小时,然后收获细胞。在收获时间,通过以800rpm离心5分钟将细胞沉淀。然后根据生产商指南使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。使用RNA UltraSense™一步式试剂盒(Life Technologies)的组件连用用于hIL-17和亲环蛋白的Applied Biosystems TaqMan®引物-探针,将洗脱的mRNA然后用于一步式定量实时PCR反应。实时PCR板在

ViiATM7 实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将hIL-17的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[0891] IC₅₀值小于或等于0.3μM的化合物被认为是高活性的 (+++); IC₅₀值为0.3至3μM的化合物认为是很有活性的 (++) ; IC₅₀值为3至30μM的化合物被认为是活性的 (+)。

[0892] 表6:hIL-17 mRNA转录的抑制

实施例 化合物	IL-17 活性	实施例 化合物	IL-17 活性
1	++	4	++
6	+++	7	++
9	+++	11	++
13	++	19	+++
20	++	21	++
27	+++	37	++
41	++	42	++
45	++	48	++
49	+++	50	++
57	++	58	++
59	++	60	++
66	+++	68	+++
73	++	81	+++
92	++	97	++
137	++	140	++
146	+++	178	+++

[0893] [0894] 实施例6:hVCAM mRNA转录的抑制

[0895] 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC)在96孔板中(4.0×10^3 个细胞/孔)接种于100 μ L EGM培养基中并且孵育24小时,之后添加递增浓度的目标化合物或DMSO(0.1%)。一式三份的孔用于每个浓度。将细胞用测试化合物预处理1小时,之后用肿瘤坏死因子- α 刺激,此时将细胞孵育另外24小时,之后收获细胞。在收获时间,除去用过的培养基并且在200 μ L PBS中漂洗 HUVEC。然后根据生产商指南使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。使用RNA UltraSenseTM一步式试剂盒(Life Technologies)的组件连用用于hVCAM和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan**[®]引物-探针,将洗脱的mRNA然后用于一步式定量实时PCR反应。实时PCR板在ViiATM7 实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将hVCAM的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[0896] 实施例7:hMCP-1 mRNA转录的抑制

[0897] 将人外周血单核细胞以 1.0×10^5 个细胞/孔的密度在96孔板中接种于含有10%FBS和青霉素/链霉素的RPMI-1640中。将细胞用递增浓度的化合物或DMSO(0.1%)处理,并且在37℃、5%CO₂下孵育3小时,之后收获细胞。在收获时间,将细胞转移至V型底板并且通过以800rpm离心5分钟将细胞沉淀。然后根据生产商指南使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。使用RNA UltraSenseTM一步式试剂盒(Life Technologies)的组件连用用于hMCP-1和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan**[®]引物-探针,将洗脱的mRNA然后用于一步式定量实时PCR反应。实时PCR板在ViiATM7实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将 hMCP-1的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[0898] 实施例8:hApoA-1 mRNA转录的上调。

[0899] 使用100 μ L DMEM/孔(补充有青霉素/链霉素和10%FBS的Gibco DMEM)将Huh7细胞(2.5×10^5 个/孔)接种在96孔板中,72小时之后添加目标化合物。将细胞用递增浓度的化合物或DMSO(0.1%)处理,并且在37℃、5%CO₂下孵育48小时,从Huh-7细胞中除去用过的培养基并且置于冰上用于直接用于来自Abcam的“LDH细胞毒性测定试剂盒II”。将剩余在板中的细胞用100 μ L PBS漂洗。然后根据生产商指南使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。使用RNA UltraSenseTM一步式试剂盒(Life Technologies)的组件连用用于hApoA-1和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan**[®]引物-探针,将洗脱的mRNA然后用于一步式定量实时PCR反应。实时PCR板在ViiATM7实时PCR仪器(Applied Biosystems)上运行,分析数据,将hApoA-1的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[0900] EC₁₇₀值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(++) ;EC₁₇₀值为0.3至3 μ M的化合物认为是很有活性的(+) ;EC₁₇₀值为3至30 μ M 的化合物被认为是活性的(+)。

[0901] 表7:hApoA-1 mRNA转录的上调。

实施例 化合物	Apo A-1 活性	实施例 化合物	Apo A-1 活性	实施例 化合物	ApoA- 1 活性	实施 例化 合物	Apo A-1 活性
[0902]	1	++	4	+	5	+++	37
	41	+++	49	+++	57	+++	60
	97	+++	-	-	-	-	-

[0903] 实施例9: 使用MV4-11细胞急性髓性白血病异种移植物模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效:

[0904] 将MV4-11细胞 (ATCC) 在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的 (NCr) nu/nu isol菌株以于100μL PBS+100μL Matrigel中 5×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到MV4-11细胞注射之后约第18-21天, 将小鼠基于平均约100-300mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2随机化。将小鼠按连接给药方案每日两次和/或每日四次5至120mg/kg和按服5天停2天的给药方案每日四次2.5至85mg/kg, 按服4天停3天的给药方案每日四次100mg/kg, 按服3天停4天的给药方案每日四次135mg/kg, 按服2天停5天的给药方案180mg/kg以及按服1天停6天的给药方案240 mg/kg、口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI)%和体重变化%相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[0905] 表8: 急性髓性白血病异种移植物模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[0906]

实施例	体内活性
实施例化合物1	活性
实施例化合物6	活性
实施例化合物9	活性
实施例化合物27	活性
实施例化合物41	活性
实施例化合物49	活性

[0907] 实施例10: 使用OCI-3AML细胞急性髓性白血病异种移植物模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[0908] 将OCI-3AML细胞 (DMSZ) 在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的 (NCr) nu/nu isol菌株以于100μL PBS+100μL Matrigel中 10×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到OCI-3AML细胞注射之后约第18-21天, 将小鼠基于平均约100-300mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2随机化。将小鼠按连续给药方案每日两次30mg/kg和按服5天停2天的给药方案每天2.5至45mg/kg口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。

用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI)%和体重变化%相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[0909] 实施例11:目标接合的评价。

[0910] 将MV4-11和MM1.s细胞(ATCC)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的(NCr)nu/nu f isol菌株以于100μL PBS+100μL Matrigel中 5×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到MV4-11和MM1.s细胞注射之后约第28天,将小鼠基于平均约500mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2随机化。将小口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物且Bc12给药后3、6、12、24小时收获肿瘤以及进行作为PD生物标记的c-myc基因表达分析。

[0911] 表9:目标接合的评价。

[0912]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性

[0913] 实施例12:小鼠内毒素血症模型测定中的体内功效。

[0914] 将亚致死剂量的内毒素(大肠杆菌细菌脂多糖)施用至动物以产生全身性炎症反应,通过细胞因子分泌的增加来监测炎症反应。将化合物在T=4小时以75mg/kg剂量口服施用至C57/B16小鼠以评估在T=0小时用0.5 mg/kg剂量的脂多糖(LPS)腹膜内激发3小时之后IL-6和IL-17以及MCP-1细胞因子的抑制。

[0915] 表10:小鼠内毒素血症模型中的体内功效

[0916]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性

[0917] 实施例13:在大鼠胶原诱导的关节炎中的体内功效

[0918] 大鼠胶原诱导的关节炎是已广泛地用于许多抗关节炎剂的临床前测试的多发性关节炎的实验模型。在施用胶原之后,此模型产生可测量的多关节炎症、与血管翳形成相关的显著软骨破坏以及轻度至中度骨吸收和骨膜骨增生。在此模型中,在研究的第1天和第7天将胶原施用至大鼠的雌性Lewis菌株并且在第11天至第17天用化合物给药。使用在疾病已经形成之后施用治疗的模型,以每日两次25mg/kg至120mg/kg和每日四次7.5 mg/kg至30mg/kg的剂量施用测试化合物以评估在关节炎大鼠中抑制炎症(包括爪肿胀)、软骨破坏和骨吸收的潜力。

[0919] 表11:在大鼠胶原诱导的关节炎中的体内功效。

[0920]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性
实施例化合物41	活性

[0921] 实施例14:在MS的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中的体内功效

[0922] 实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是T-细胞介导的CNS的自身免疫性疾病,其与人多发性硬化症(MS)共有许多临床和组织病理学特征。EAE是最常用的MS动物模型。Th1和

Th17谱系两者的T细胞已经显示诱导 EAE。细胞因子IL-23、IL-6和IL-17(其对于Th1和Th17分化来说是关键的或由这些T细胞产生)在EAE发展中起关键和必要作用。因此,靶向这些细胞因子的产生的药物可能在MS的治疗中具有治疗潜力。

[0923] 自对EAE小鼠免疫的时间起以每日两次50至125mg/kg施用式I的化合物。在该模型中,通过雌性C57B1/6小鼠中MOG₃₅₋₅₅/CFA免疫和百日咳毒素注射来诱导EAE。

[0924] 表12:在MS的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中的体内功效

[0925]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性
实施例化合物6	活性

[0926] 实施例15:对来自用外部MOG刺激而激发的脾细胞和淋巴细胞培养物的T细胞功能的离体效应

[0927] 小鼠用MOG/CFA免疫且按每日两次方案同时用化合物处理11天。收获腹股沟淋巴结和脾,对于淋巴细胞和脾细胞建立培养物以及用外部抗原(MOG)激发72小时。来使用 Cytometric Bead Array测定对于TH1、Th2 和Th17细胞因子自这些培养物的上清液分析。

[0928] 表13:对来自脾细胞和淋巴细胞培养物的T细胞功能的离体效应

[0929]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性
实施例化合物6	活性

[0930] 实施例16:MM1.s细胞的多发性骨髓瘤异种移植模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[0931] 将MM1.s细胞(ATCC)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的SCID-Beige以于100μL PBS+100μL Matrigel中10×10⁶个细胞 /动物注射在左下侧腹中。到MM1.s细胞注射之后约第21天,将小鼠基于平均约120mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2随机化。将小鼠每日两次和或每日四次25至90mg/kg口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI) % 和体重变化% 相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[0932] 表14:使用MM1.s细胞的多发性骨髓瘤异种移植模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[0933]

实施例化合物	体内活性
实施例化合物1	活性
实施例化合物6	活性
实施例化合物41	活性

[0934] 从本文公开的本公开的说明书和实践考虑,本公开的其它实施方案将是对于本领域的技术人员显而易见的。意图本说明书和实施例应被视为仅示例性的,本公开的确切范围和精神由以下权利要求书指示。